

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 183

RECHERCHES
SUR LES
CORPS AZOTÉS NON PROTÉIQUES
DE LA SALIVE

A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

(L'URÉE SALIVAIRES, SON INTÉRÊT CLINIQUE)

(Travail du Laboratoire de chimie biologique médicale).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Juillet 1933

PAR

François-Joseph MAUPETIT

INTERNE DES HÔPITAUX

Né à SAINT-BARTHÉLEMY (Lot-et-Garonne), le 18 février 1905.

Examinateurs de la Thèse.	}	MM. DELAUNAY, professeur.....	Président,
		CRUCHET, professeur.....	} Juges.
		BONNIN, professeur.....	
		VITTE, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR
6, Place Saint-Christoly

1933

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 183

RECHERCHES
SUR LES
CORPS AZOTÉS NON PROTÉIQUES
DE LA SALIVE

A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

(L'URÉE SALIVAIRE, SON INTÉRÊT CLINIQUE)

(Travail du Laboratoire de chimie biologique médicale).

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Juillet 1933

PAR

François-Joseph MAUPETIT

INTERNE DES HÔPITAUX

Né à SAINT-BARTHÉLEMY (Lot-et-Garonne), le 18 février 1905.

Examineurs de la Thèse	}	MM. DELAUNAY, professeur.....	Président,
		CRUCHET, professeur.....	Juges.
		BONNIN, professeur.....	
		VITTE, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR
6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales..	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale), MURATET (Anatomie pathologique), GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	N.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
id.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	PIÉCHAUD.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
id.....	DELMAS-MARSALET.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	GOLSE.
Accouchements.....	PERY.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			MM. CABANNES.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			GOURDON.
id.....	Clinique dentaire.....		DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MA MERE

Faible témoignage de ma grande affection
et de ma profonde reconnaissance.

A MON PERE

A MA MARRAINE

A MES COUSINS DEMESTRE

A MES AMIS

A L'INTERNAT

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE DOCTEUR RABERE
MONSIEUR LE DOCTEUR BOUSQUET

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR DELGUEL
MONSIEUR LE DOCTEUR VERDELET
MONSIEUR LE DOCTEUR LEURET
MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES
MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES
MONSIEUR LE DOCTEUR LACOUTURE

INTERNAT

Hôpital des Enfants :

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCAZ
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPERIE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CRUCHET

Hôpital Pellegrin :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES
MONSIEUR LE PROFESSEUR PERY

Hôpital Saint-André :

MONSIEUR LE DOCTEUR PARCELIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC

A MESSIEURS LES DOCTEURS
CHENUT, BOISSERIE-LACROIX ET BALARD

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUNAY

*Professeur de Chimie biologique et médicale
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Docteur ès sciences naturelles,
Membre correspondant de la Société de Biologie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Quand, pour la première fois, je vous ai demandé de fréquenter votre laboratoire, vous m'avez averti que la chimie biologique demandait beaucoup de temps, de volonté, de patience. Je suis très heureux aujourd'hui de vous offrir ce modeste fruit d'un travail de trois ans, où j'ai essayé de réaliser une idée qui vous est si chère : l'union de la clinique et de la biochimie.

PLAN

- 1° INTRODUCTION.
- 2° HISTORIQUE.
- 3° ANALYSE DES TRAVAUX ANCIENS ET RÉCENTS SUR L'URÉE ET LES AUTRES CORPS AZOTÉS NON PROTÉIQUES DE LA SALIVE.
- 4° RÉCOLTE DE LA SALIVE ET MÉTHODES DE DOSAGE DES CORPS AZOTÉS NON PROTÉIQUES.
- 5° LA FORMULE AZOTÉE DE LA SALIVE NORMALE ET PATHOLOGIQUE
- 6° OBSERVATIONS RECUEILLIES SUR DES MALADES EN ÉTAT DE RÉTENTION AZOTÉE.
- 7° ÉTUDE COMPARATIVE DU SANG ET DE LA SALIVE A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE.
- 8° RECHERCHES EXPÉRIMENTALES :
 - A. — *Chez le Chien;*
 - B. — *Chez l'Homme;*
 - a) *In vivo :*
 - Variations dans le temps;
 - Après ingestion d'urée;
 - Après injection de pilocarpine;
 - Après injection d'insuline;
 - b) *In vitro :*
 - Fermentation de la salive.
- 9° ORIGINE DE L'AMMONIAQUE SALIVAIRE.
- 10° ÉTUDE COMPARATIVE DU SUC PANCRÉATIQUE DE LA SALIVE ET DU SANG.
- 11° CONCLUSIONS.
- 12° BIBLIOGRAPHIE.

RECHERCHES
SUR LES
CORPS AZOTÉS NON PROTÉIQUES
DE LA SALIVE
A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE
L'URÉE SALIVAIRE, SON INTÉRÊT CLINIQUE

INTRODUCTION

Connaître la surcharge en urée de l'organisme sans faire de prise de sang, et par un moyen simple, voilà qui devait tenter de nombreux chercheurs, surtout si l'on considère qu'il n'est pas toujours facile, même pour un opérateur habile, de faire une prise de sang chez un enfant ou une femme, dont les veines ne sont pas toujours très apparentes. Pour suivre les variations du taux de l'urée sanguine, afin de déterminer le fonctionnement rénal sous l'influence du régime, des médicaments, etc., il est nécessaire de faire de nombreuses prises de sang. En pratique, on y a renoncé le plus souvent, parce que les prises répétées de sang sont toujours désagréables et quelquefois douloureuses. Aussi, dans tous les pays, de nombreux auteurs ont-ils cherché, par l'étude de la salive, à reconnaître les états d'azotémie et à suivre leur évolution. Les résultats obtenus sont plus ou moins concordants, mais ils aboutissent tous à cette

conclusion fondamentale que le dosage de l'urée salivaire peut remplacer le dosage de l'urée sanguine.

Le but de notre travail est de faire connaître ces études, de les analyser et de les comparer aux recherches personnelles que nous avons poursuivies sur ce sujet, pendant trois ans, sous la bienveillante direction de M. le Professeur Delaunay, qui nous a réservé un si charmant accueil au laboratoire, en janvier 1929.

Au début, j'ai déterminé comparativement la teneur en azote titrable à l'hypobromite du sang et de la salive, prélevés chez des camarades, chez nous-même, et chez des malades des services de MM. les Professeurs Sabrazès, Dupérié et Mauriac, dont j'étais l'interne.

Sur les conseils de M. le Professeur Delaunay, j'ai étendu mes recherches aux divers composés azotés de la salive. L'azote non protéique total ainsi que l'azote des acides aminés étant très variables d'un sujet à l'autre, nous n'en avons fait qu'une courte étude; par contre, l'ammoniaque, l'urée, l'acide urique, ont retenu plus longtemps notre attention. Au point de vue physiologique, c'est surtout la présence d'ammoniaque, en quantité si abondante dans la salive humaine, qui nous a intéressé, car elle pose un problème qui est loin d'être résolu.

D'après certains auteurs, l'ammoniaque salivaire proviendrait de la transformation de l'urée par hydrolyse, par une uréase ou par des ferments bactériens; d'autres ont admis une autre origine et ont même voulu faire jouer à l'excrétion salivaire d'ammoniaque un rôle dans le maintien de l'équilibre acide-base. Nous avons pensé en expérimentant sur le chien résoudre le problème, mais nous nous sommes aperçu, avec d'autres auteurs, que la salive de cet animal ne contient que de faibles traces d'ammoniaque et n'est pas comparable à la salive humaine, à ce point de vue tout au moins.

En pratique, le dosage dans la salive de l'acide urique et de l'urée (ou plus exactement de l'azote titrable à l'hypobro-

mite exprimé en urée) est facile et vraiment clinique. Nous verrons que ces dosages sont capables de donner des renseignements précieux dans les uricémies et les azotémies. En dehors de l'intérêt physiologique et pathologique de ces recherches, nous signalerons aussi leur intérêt en ce qui concerne le dépistage des rétentions azotées, car il est évident que des méthodes simples, précises, rapides et peu coûteuses doivent être mises à la disposition du praticien pour déceler à son début une rétention d'urée ou d'acide urique.

HISTORIQUE

Wright a signalé le premier, en 1842, la présence d'urée dans la salive. Un de ses malades, atteint d'ascite provenant d'une inflammation aiguë du péritoine, présenta de l'anurie pendant trois jours et sécréta alors très abondamment une salive de couleur chocolat, fortement alcaline et de goût désagréable. Wright eut l'idée de recueillir 2 « pint » de cette salive et d'y rechercher l'urée. Il évapora le liquide au bain-marie et le reprit par l'alcool, il ajouta ensuite de l'acide nitrique à l'extrait alcoolique et obtint un abondant précipité de nitrate d'urée. Six ans plus tard, Petenkoff a signalé la présence d'urée dans la salive d'un anurique et de sujets intoxiqués par le sublimé.

Dans la remarquable thèse de Picard (Strasbourg, 1856) sur la présence de l'urée dans le sang et sa diffusion dans l'organisme à l'état normal et pathologique, on trouve quelques pages consacrées à l'urée salivaire, qu'il a dosé par le même procédé que l'urée sanguine, c'est-à-dire au moyen de la méthode décrite par Liebig, à base de nitrate mercurique. Picard a trouvé en moyenne 0 g. 35 d'urée pour 1.000 cc. de salive, chiffre qu'ont vérifié depuis beaucoup d'auteurs. Il y a donc soixante-dix-sept ans que ce remarquable travail a été publié en France, et il nous semble étonnant que le dosage de l'urée salivaire, pris comme test pour suivre les états de rétention uréique, ne soit pas rentré plus tôt dans la pratique courante de notre pays. En 1873, Rabuteau a repris la question et donné dans la *Gazette médicale de Paris* des chiffres plus élevés que ceux de Picard : 0 gr. 67 pour 1.000 pour la salive normale et

1 g. 76 après ingestion de 100 grammes d'urée. Gérard (1898) a noté la présence de l'urée dans la salive d'un épileptique. Schondorff (1899), dans un travail sur la diffusion de l'urée dans les divers liquides de l'organisme, a rapporté que Béchamp et Grehant ont trouvé des chiffres variant de 0 g. 30 à 0 g. 33 pour 1.000 d'urée dans la salive humaine, que Poisseuille et Goblet et von Pferd ont trouvé des taux de 0 g. 25 à 0 g. 24 pour 1.000 dans la salive de divers animaux, que Liebermann, à la même époque, a noté des taux de 0 g. 61, et enfin que Dokmann, qui n'avait trouvé seulement que des traces d'urée dans la salive normale, en aurait rencontré davantage chez les malades atteints de néphrite.

De 1900 à 1922, il n'existe que quelques rares articles sur la question, mais à partir de 1922 les travaux se multiplient. C'est à cette époque, en effet, qu'en Amérique Hench, Aldrich et Schmidt, en Pologne Landsberg, sont arrivés par des méthodes différentes à conclure que le taux de l'urée salivaire est à peu près égal au taux de l'urée sanguine, tout en lui restant un peu inférieur, et que pratiquement il est possible de remplacer le dosage de l'urée sanguine par le dosage de l'urée salivaire, toute augmentation de celle-ci devant faire penser à une rétention azotée, qu'il sera utile de contrôler, si toutefois on le juge nécessaire, par un dosage de l'urée sanguine. A vrai dire, les méthodes utilisées par ces auteurs donnaient non pas l'urée vraie mais la somme urée + ammoniacque de la salive. Hench et Aldrich, Schmidt, Lewis et Updegraff, qui ont employé la méthode à l'uréase, se sont aperçus, en effet, qu'il existait avant l'action de cette diastase des sels ammoniacaux en assez grande quantité dans la salive; parfois même ils ne trouvaient seulement que des traces d'urée vraie, et ils en conclurent que, sous l'influence d'un ferment, ou sous l'action de microbes, l'urée était transformée en ammoniacque au niveau de la bouche. Quoiqu'il en soit, la question s'est alors posée de déterminer séparément l'urée vraie des corps ammoniacaux, ce qui est devenu facile par la méthode si précise de dosage de l'urée par le xanthidrol, que l'on doit à R. Fosse.

Desgrez, Moog et Mme Gabriel (1927) ont utilisé comparativement pour la salive la méthode au xanthidrol et la méthode à l'hypobromite et sont arrivés aux conclusions suivantes : « Comme on pouvait s'y attendre, les dosages effectués par l'hypobromite, sans défécation à l'acide phosphotungstique, donnent des résultats toujours notablement supérieurs à ceux donnés par le xanthidrol. Ces différences dépendent d'une quantité assez élevée de composés ammoniacaux autres que l'urée. » Par conséquent, avec une méthode spécifique, la méthode de dosage de l'urée au xanthidrol, on pouvait affirmer la présence de l'urée vraie, mais on se rendait compte que tous les dosages antérieurs ne portaient pas uniquement et spécifiquement sur l'urée vraie de la salive. Fallait-il les tenir comme sans valeur et prendre comme seule méthode de dosage la méthode au xanthidrol. Dans ce cas, il n'y a pas de concordance avec l'urée sanguine, car, contrairement à la salive, le sang ne contient que des traces d'ammoniaque. Si l'on veut en pratique comparer le sang et la salive, il faut entendre comme urée salivaire le chiffre correspondant à l'« azote combiné » de Hench et Aldrich, c'est-à-dire la somme azote ammoniacal + azote uréique exprimée en urée, qui est dosable directement par la méthode à l'hypobromite, comme je l'ai montré dans une note à la Société de Biologie, en 1932.

On a proposé de nouvelles méthodes pour remplacer le dosage de l'urée salivaire par un procédé plus pratique. Hench et Aldrich ont préconisé un index salivaire, qu'ils ont déterminé par une méthode analogue à celle de Liebig, employée par Picard en 1856. Ils se sont servi du chlorure mercurique, et par un procédé colorimétrique ont établi que les variations de l'index salivaire sont parallèles aux variations de l'urée sanguine. Des auteurs italiens et américains ont repris ces méthodes et ont confirmé leurs travaux.

Tel était l'état de la question en 1930, quand nous avons entrepris nos recherches. Les premiers dosages comparatifs d'azote hypobromite dans le sang et dans la salive nous ont

permis de confirmer les résultats donnés par divers auteurs, à savoir que l'azote hypobromite de la salive est quelquefois égal à l'azote hypobromite du sang, mais en général un peu au-dessous. Par contre, comme Desgrez, Moog et M^{me} Gabriel, nous avons constaté que l'azote xanthidrol est bien plus faible que l'azote hypobromite, mais comme, d'autre part, nous avons dosé l'azote ammoniacal salivaire, il nous a été possible, en faisant la somme azote xanthidrol + azote ammoniacal, de trouver une valeur très voisine de celle de l'azote hypobromite, les différences restant dans les limites des causes d'erreur. Nous en avons conclu, comme les auteurs américains, que l'ammoniaque provenait d'une transformation de l'urée, soit au niveau de la bouche, soit au niveau des glandes salivaires (*C. R. Soc. biol.*, 1932). En outre, comme Desgrez, Moog et Mme Gabriel nous avons observé que si on laisse la salive à l'air sans antiseptique, l'urée avait une tendance à disparaître et que, d'autre part, les composés ammoniacaux augmentaient ainsi que l'azote hypobromite, ce qui nous faisait conclure que non seulement l'urée était transformée en ammoniaque mais encore que ce dernier corps tirait sa source des autres composés azotés de la salive quand cette dernière était laissée à l'air libre.

La conclusion pratique est qu'il faut recueillir la salive au moment de son émission en milieu antiseptique ou, mieux encore, sur acide trichloracétique. Par ce procédé, on obtient, non seulement une bonne précipitation des albumines, mais encore des filtrats qui peuvent être conservés des mois sans la moindre altération. Enfin, pour les raisons déjà exposées, quand, dans ce travail, nous disons que l'urée sanguine et l'urée salivaire sont à des taux voisins, permettant de comparer leur valeur respective dans la recherche des variations de l'azotémie, nous comprenons par le terme d'urée salivaire non seulement l'urée vraie (urée dosable au xanthidrol), mais encore l'urée calculée en transformant l'azote ammoniacal en urée. Il suffit en pratique d'exprimer en urée l'azote titrable à l'hypobromite de la salive pour avoir l'urée salivaire ainsi définie.

ANALYSE DES TRAVAUX ANCIENS ET RECENTS SUR L'UREE ET LES AUTRES CORPS AZOTES NON PROTEIQUES DE LA SALIVE

Méthode à l'hypobromite de soude.

Landsberg (1922) a désalbuminé la salive (5 cc.) par 1 cc. d'acide trichloracétique et dosé l'urée salivaire dans le filtrat. Dans plus de 100 cas où la salive et le sang ont été examinés comparativement par la même méthode, il a trouvé des résultats dont on trouvera un aperçu dans le tableau suivant :

ÉTAT NORMAL		ÉTAT AZOTÉMIQUE	
Sang	Salive	Sang	Salive
0,15	0,17	0,56	0,58
0,23	0,25	1,14	1,16
0,22	0,20	0,97	0,97
0,19	0,18	1,04	1,06
0,19	0,21	0,72	0,75

(Ces résultats sont exprimés en grammes d'urée pour 1.000 cc. de liquide.)

Les chiffres d'urée salivaire et d'urée sanguine sont beaucoup plus voisins que ceux des autres auteurs en général, l'urée salivaire représentant 100 p. 100 environ de l'urée sanguine, au lieu de 76 p. 100 d'après Updegraff et Lewis par exemple.

Desgrez, Moog et Mme Gabriel (1925) ont confirmé les recherches de Landsberg. Ils ont montré, en outre, que l'azote hypobromite, d'où Landsberg tirait son chiffre d'urée salivaire, ne correspond pas uniquement à de l'urée, mais est formé en partie de corps ammoniacaux. Nous ferons plus loin l'analyse de ce travail, lorsque nous étudierons la méthode au xanthidrol.

Vladesco et Popesco (1928) ont dosé dans la salive de l'homme et de quelques animaux l'azote ammoniacal, l'azote

xanthydrol et l'azote hypobromite. Voici une partie de leurs résultats :

HOMME				
Salive			Sang	
N. Hypobromite	N. xanthydrol	N. NH ₃	N. Hypobromite	N. xanthydrol.
308	00	108	370	
385	101	135	326	
398		175	242	
297		120	219	
823		120	467	
476		252	590	572

(Ces résultats sont exprimés en milligrammes pour 1.000 cc. de liquide.)

On remarquera que les chiffres d'urée salivaire sont le plus souvent nettement supérieurs à ceux du sang, et, d'autre part, que l'urée vraie (xanthydrol) peut-être absente de la salive.

En 1929, ils ont étudié la salive humaine et le sang avant et après injection de pilocarpine, et obtenu les résultats suivants :

AVANT INJECTION DE PILOCARPINE			
Salive			Sang
N. H.	N. X.	N. NH ₃	
377	00	920	240
285	00	105	217
474	00	230	367
214	00	75	203
339	00	94	372
410	00	196	326
333	00	140	239
260	39	68	370
37	19	46	346

APRÈS INJECTION DE PILOCARPINE			
Salive			Sang
N. H.	N. X.	N. NH ₃	
132	98	20	356
209	71	25	205
228	153	30	316
131	44	10	239
283	00	35	372
223	00	48	304
259	00	20	332
149	95	20	326
218	95	16	279

(Ces résultats sont exprimés en milligrammes d'azote pour 1.000 cc. de liquide. N. H. = N hypobromite; N. X. = N xanthydrol).

Ils ont conclu que l'urée est absente de la salive humaine normale, qui est, par contre, très riche en sels d'ammonium, ce qui les a conduits à admettre que les glandes salivaires jouent un rôle dans le maintien de l'équilibre acide-base. Par contre, après injection de pilocarpine, le taux de l'azote hypobromite baisse dans la salive, l'azote xanthidrol passe à un taux⁶ suffisant pour être dosé dans presque tous les cas; il est probable que la cause de la richesse en sels d'ammonium des salives examinées par ces auteurs et, indirectement, leur faible teneur en urée, ont pour cause l'altération des salives par fermentation, car la baisse et la disparition de l'urée vraie a été signalée par Desgrez, lorsque les salives étaient laissées à l'étuve pendant douze à quatorze heures. Dans ces conditions, en effet, l'ammoniaque augmente en même temps que l'azote hypobromite, alors que l'azote xanthidrol diminue et tend à disparaître. Nous reviendrons sur ce point à propos du dosage de l'urée salivaire par le xanthidrol.

Dans la *Semana Medica de Buenos-Ayres*, a paru en 1928 un travail de Bergman et Barg sur les relations de l'urée du sang et de la salive. Après avoir analysé les travaux de leurs prédécesseurs, ces auteurs ont adopté comme procédé de dosage la méthode à l'hypobromite pour le sang et pour la salive, celle-ci étant débarrassée de ses albumines par addition d'une solution trichloracétique à 10 p. 100. En outre, pour empêcher toute fermentation, ils ont ajouté une goutte de formol au filtrat. Voici quelques-uns de leurs résultats :

	Urée salivaire	Urée sang		Urée salivaire	Urée sang
A. R...	0,69	0,58	M. B...	0,44	0,45
K. A...	0,38	0,40	A. H...	0,57	0,59
Z. B...	0,85	0,77	B. L...	0,32	0,29
J. J...	0,41	0,38	M.	0,60	0,58
E. A...	0,57	0,46	B.	0,31	0,28
M. T...	0,38	0,24	L. A....	2,76	2,20
L. S...	0,30	0,24	L. S....	0,64	0,62

(Ces résultats sont exprimés en grammes d'urée pour 1.000 cc. de liquide.)

Il ressort de ce travail que le taux de l'urée salivaire est légèrement supérieur à celui de l'urée sanguine. Il est probable que le chiffre élevé de l'urée salivaire est dû au fait que, malgré l'adjonction d'une faible quantité de formol, les salives n'ayant pas été traitées immédiatement ont subi une altération.

Dans le *Siglo Medico* (1930), Santiago Laregla a donné le résultat d'une série de dosages faits comparativement dans le sang et dans la salive par la méthode à l'hypobromite chez des sujets pathologiques.

	Sang	Salive
Néphrite	0,48	0,50
»	0,50	0,52
Chlorurémie.....	0,10	0,10
Sclérose rénale.....	0,85	0,84
»	1,21	1,22
Tuberculose rénale.....	0,42	0,40
Myocardite.....	0,20	0,20
»	0,41	0,40
»	1,21	1,17
Cirrhose.....	0,70	0,75
»	0,46	0,46
»	0,87	0,83
Goutte	0,31	0,34

(Ces résultats sont exprimés en grammes d'urée pour 1.000 cc. de liquide.)

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Landsberg en ce sens que le taux de l'urée dans la salive et dans le sang est très voisin. En 1931, dans la *Prensa medica argentina de Buenos-Ayres*, M. Centeno a publié un excellent article, où, reprenant les travaux faits en Amérique du Nord, il a confirmé les résultats des auteurs, mais il a préféré à la méthode à l'uréase la méthode à l'hypobromite et s'est servi de l'uréo-mètre d'Yvon. Après avoir mis en évidence que les résultats déjà publiés sont pour la plupart en faveur d'une concentration d'urée un peu plus faible dans la salive que dans le sang et que quelques auteurs seulement (Loustalan, Rietti,

Bergman et Barg) ont trouvé au contraire des chiffres d'urée salivaire supérieurs à ceux de l'urée sanguine, il a donné des chiffres intermédiaires, que l'on trouvera dans le tableau suivant :

Diagnostic	Urée du sang	Urée de la salive
Pneumothorax.....	0,57	0,64
Insuffisance cardiaque.....	0,89	0,89
Urémie.....	3,65	3,07
Néphrite maligne.....	1,08	1,02
Ulcère gastrique.....	0,84	0,84
Néphrite maligne.....	2,94	3,33
Néphrose lipidique.....	2,04	1,79
Urémie.....	2,43	2,43
Aortite. Hypertension artérielle....	0,38	0,32
Insuffisance cardiaque.....	0,76	0,83
Pleurésie séro-fibrineuse.....	0,57	0,64
Insuffisance cardiaque.....	0,38	0,76
».....	0,89	1,02
Ulcère duodénal.....	0,50	0,55
Insuffisance mitrale.....	0,50	0,56
P. H.....	0,38	0,38
Ulcère duodénal.....	0,44	0,44
Aortite.....	0,55	0,51
».....	0,64	0,64
Rhumatisme.....	0,51	1,02
Ulcère duodénal.....	1,13	1,26
Ulcère gastrique.....	0,50	0,56
».....	0,63	0,63
Rétrécissement mitral.....	0,50	0,50
En observation.....	0,50	0,56
».....	0,50	0,50
Colite chronique.....	0,44	0,50
Ulcère duodénal.....	0,20	0,20
Néphrite maligne.....	2,45	1,80

(Ces résultats sont exprimés en grammes d'urée pour 1.000 cc. de liquide.)

Ses conclusions sont les suivantes : « 1° La quantité d'urée contenue dans la salive est égale ou à peu près égale à la quantité d'urée contenue dans le sang; 2° le taux de l'urée salivaire suit exactement le taux de l'urée sanguine dans les cas pathologiques; 3° la mesure de l'urée salivaire constitue

une méthode d'exploration qui doit être couramment employée en clinique, la technique en étant très facile et les résultats parfaits, dans les cas où la prise de sang présente quelques difficultés. »

Très récemment, E. Laurent, de Bruxelles, et G. Laurent, de Liège, ont analysé les salives de malades de la Clinique urologique du Professeur Hogge, de l'Université de Liège, et ont donné les résultats suivants :

Diagnostic	Salive	Sang
Tuberculose du rein	39,6	38,4
Prostatique	50	42,7
»	76	55
»	126	77
»	76	34
»	60	38
Mal de Bazy, 20 ans.....	44	44
Adénome prostatique.....	104	68
Sujet normal, 27 ans.....	38,4	30
Hydronéphrose.....	44	37
Sujet sain, 26 ans.....	30,8	26,6
Pyélonéphrite.....	57,6	38,4
Cancer de la vessie.....	94	28,3
»	160	128
»	222	178
»	264	215
»	300	196
»	300	154
»	284	128
Cancer du rein.....	60	44
Blennorrhagie, 27 ans.....	38,4	38
Prostatique.....	128	89
»	126	57
»	89	38

(Ces résultats sont exprimés en centigrammes d'urée pour 1.000 cc. de liquide.)

Ils ont conclu que : 1° l'urée salivaire et l'urée sanguine ont entre elles des rapports constants, l'urée salivaire étant toujours supérieure à l'urée sanguine et toutes deux variant parallèlement; 2° de l'examen de la courbe descendante de l'urée salivaire au cours des urémies aiguës, il semble permis

de conclure que chez l'homme comme chez le chien les glandes salivaires ont un pouvoir concentrateur de l'urée. Ici encore on peut penser que les salives ont peut-être subi une fermentation. Mais après avoir obtenu nous-même quelques résultats analogues chez des malades âgés, ayant la bouche très sèche, la langue saburrale, et qui salivaient avec difficulté, et, d'autre part, après avoir constaté que dans la statistique de ces auteurs il s'agit presque toujours de malades âgés, de vieux urinaires, nous avons tendance à penser que pour cette catégorie de malades, il faut chercher ailleurs la cause de l'hyperconcentration. Enfin, il est à noter que pour les quatre malades jeunes de leur statistique (maladie de Bazy, deux sujets sains, un blennorrhagique, tous les quatre au-dessous de 27 ans) il n'existe pas de concentration de l'urée salivaire par rapport à l'urée du sang, les taux étant égaux.

Sous reviendrons sur ce point particulier à propos de nos recherches.

Méthode à l'uréase.

En 1922, Hensch et Aldrich, utilisant cette méthode de dosage, très répandue en Amérique, ont montré les premiers que ce n'était pas l'urée salivaire qu'il fallait comparer à l'urée sanguine, mais la somme exprimée en urée (azote ammoniacal + azote urée), à laquelle ils ont donné le nom d' « azote combiné ». Ils ont insisté, d'autre part, sur le fait que l'urée salivaire vraie est instable, se transformant facilement par hydrolyse en carbonate d'ammoniaque, soit au niveau des glandes, soit au niveau de la cavité buccale. Les résultats qui nous intéressent pour le moment sont ceux qui se rapportent à l'azote combiné; ils correspondent assez exactement au chiffre donné par la méthode à l'hypobromite. Déjà, en 1903, Le Roy avait noté la présence, en quantité abondante, d'ammoniaque dans les salives des sujets à bouche sale et une quantité moindre dans les salives des su-

jets à bouche bien nettoyée. La technique employée par Hench et Aldrich est celle de Marshall, van Slyke et M. Cullen, qui consiste à transformer l'urée en ammoniacque par l'uréase.

Leurs résultats ont été présentés sous forme de tableaux pages 34 et 35, qui établissent les rapports entre l'azote combiné, l'azote urée et l'azote ammoniacal de la salive.

Hench et Aldrich ont insisté sur le fait que, à l'état normal, la valeur de l'azote urée du sang est au moins de 16 centigrammes p. 1.000, alors que celle de l'azote combiné de la salive est égale seulement à 13 centigrammes p. 1.000, par conséquent inférieure; mais quelle que soit cette différence, il n'en reste pas moins vrai que dans les cas de rétention azotée, la courbe de l'azote combiné de la salive suit exactement celle de l'azote urée du sang. Leurs conclusions sont les suivantes. Au point de vue thérapeutique, il est possible que dans les cas d'anurie l'élimination d'urée par la salive joue un rôle antitoxique, la salive contenant alors en quantité de l'azote combiné (333 centigrammes p. 1.000 par exemple, et étant, d'autre part, sécrétée en assez grande abondance (200 centicubes dans un cas). Cependant la sialorrhée est, dans l'ensemble des cas, si réduite que l'efficacité thérapeutique de cette élimination paraît négligeable. Au point de vue diagnostic des rétentions azotées, il est certain que l'étude de l'azote combiné a une grande valeur, son taux dans la salive suivant de très près celui de l'urée sanguine. Le dosage de l'azote combiné de la salive est donc appelé à rendre de grands services, en particulier chez les enfants et chez les femmes, ne possédant pas de veines faciles à ponctionner.

La découverte d'une valeur normale de l'azote combiné de la salive exclut la possibilité d'une valeur anormale de l'urée sanguine. Une valeur anormalement élevée de l'azote combiné de la salive indique l'urgence d'un dosage d'urée sanguine.

Dans un long article paru dans le *Journal of biological Chemistry* (1924), Updegraff et Lewis ont fait l'étude, au point de vue physiologique, des divers composés azotés de la salive. Ils ont opéré sur des filtrats obtenus par la méthode de Follin-Wu, modifiée par eux, et dosé l'urée à l'aide de l'uréase. En accord avec Schmidt, Hench et Aldrich, ils ont trouvé que le chiffre de l'azote combiné salivaire approche de très près celui de l'azote uréique du sang, sans lui être cependant égal; ils ont établi qu'en moyenne l'azote combiné salivaire forme environ 76 p. 100 de l'azote urée du sang, moyenne inférieure à celle de Schmidt (89,4 p. 100), et à celle de Hench et Aldrich (80 p. 100). En outre, ils ont émis une hypothèse intéressante, à savoir que le rapport trouvé se rapprochant de celui donné par Myers et Fine pour le liquide céphalo-rachidien, dont la teneur en urée est égale à 88 p. 100 de celle du sang, la salive, au point de vue sécrétion, peut être considérée comme un dialysat analogue au liquide céphalo-rachidien, mais dans lequel une partie de l'urée serait transformée en ammoniacque, soit par des ferments, soit par une uréase.

D'après Morris et Jersey (1923), Morris et Way (1924), l'urée salivaire s'élève, comme l'urée sanguine, dans les états d'azotémie. Mais dans les néphrites, à la phase terminale, le taux de l'urée éliminée par la salive ne continuerait pas à égaler celui du sang, et dans quelques cas serait même plus faible que normalement, ceci étant apparemment dû, d'après ces auteurs, à un défaut de fonctionnement des glandes salivaires, lié probablement à la déficience générale de l'organisme. Dans un cas d'anurie à la suite d'intoxication par le lysol, le taux de l'urée excédait le taux de l'urée sanguine.

La même année, Giancinto Viotti a publié, dans la revue italienne *Pathologica*, un travail sur le même sujet. Il a étudié des cas normaux et pathologiques et a donné comme chiffre

d'urée salivaire celui qui correspond à l'azote combiné. Ses résultats sont reproduits en partie dans le tableau suivant :

Diagnostic	Urée salivaire	Urée sanguine
Colite.....	0,16	0,17
Aortite.....	0,26	0,19
Hémiplégie droite.....	0,29	0,27
Hémi-parésie droite.....	0,51	0,11
Néoplasme du foie.....	0,39	0,43
Paralysie.....	0,76	0,15
Tétraplégie.....	0,45	0,34
Hémiplégie droite.....	0,55	0,15
Bronchite.....	0,75	0,31
Légère albuminurie.....	0,43	0,30

(Urée en grammes pour 1.000 cc. de liquide.)

Il existe une certaine disproportion entre l'urée salivaire et l'urée sanguine, celle-ci étant notablement inférieure. D'après l'auteur, qui a étudié surtout des sujets atteints de lésions nerveuses, il y aurait donc, en dehors de toute cause d'erreur, une hyperconcentration d'urée dans la salive.

Examinant sa technique pour la récolte de la salive : « recueillir la salive de vingt-quatre heures dans un flacon à large goulot », nous avons pensé que ces recherches, qui ont été faites sans addition d'antiseptique, sont entachées d'erreur par suite de fermentation, conduisant à la formation d'ammoniaque en excès, de telle sorte que l'auteur a dosé non seulement l'azote combiné initial, mais, en plus, de l'ammoniaque néoformée. Il nous semble, par conséquent, que les résultats de Viotti ne sont pas à retenir.

Méthode au xanthydrol.

Quelques auteurs seulement ont employé la méthode spécifique au xanthydrol pour doser l'urée salivaire. Desgrez, Moog et Mme Gabriel (1925) ont trouvé chez l'homme des chiffres d'urée xanthydrol variant de 6 à 16 centigrammes par litre, et ont montré en outre, que l'urée salivaire est rapidement transformée en sels ammoniacaux lorsqu'on

abandonne la salive sans antiseptique. Leurs résultats ont été reproduits dans le tableau suivant (ils sont exprimés en grammes d'urée par litre) :

	Après la récolte	17 heures après sans antiseptique	24 heures après avec antiseptique
1.....	0,42	0,0	0,0
2.....	0,64	0,0	0,0
3.....	1,71	0,0	1,53
4.....	1,37	0,0	1,27
5.....	1,27	0,0	0,43
6.....	1,63	0,05	0,17
7.....	0,90	0,0	0,86
8.....	1,29	0,72	0,83

Ainsi, sans antiseptique, un ferment décompose l'urée assez rapidement, et, même en présence d'un antiseptique, la transformation peut quelquefois se produire. Nous avons confirmé une partie de ces résultats au cours de nos expériences. Nous avons vu en outre qu'en milieu trichloracétique la transformation n'a jamais lieu, car nous avons retrouvé dans le filtrat trichloracétique les mêmes chiffres d'urée plusieurs mois et même un an après la désalbumination. Vladesco et Popesco, chez l'homme et chez l'animal, sont arrivés à des résultats différents, que nous examinerons plus tard et qu'il nous suffira de signaler. Ces auteurs, qui ne paraissent pas avoir tenu compte du facteur fermentation, n'ont pas trouvé d'urée dans la salive normale de l'homme, y compris nous-même, en ont trouvé en quantité assez considérable. Chez le chien, au contraire, ils ont trouvé beaucoup d'urée et très peu d'ammoniaque, résultats que nous étudierons dans le chapitre expérimental.

Helion Pova et Saul Carneiro (1927), dans *Brasil Medical*, ont critiqué la méthode à l'hypobromite de soude et utilisé la méthode au xanthidrol de Fosse. Dans une première série de recherches portant sur des sujets sains, ils ont comparé les chiffres d'urée obtenus par la méthode au xanthidrol

dans le sang et dans la salive; ils ont ensuite poursuivi leur étude sur des malades en état de rétention azotée.

Leurs résultats, exprimés en centigrammes d'urée pour 1.000 ont été reproduits dans les tableaux qui suivent; ils sont à peu près identiques à ceux donnés par Desgrez.

TABLEAU I

Sujets normaux	Salive	Sang
A.....	41	34
G.....	46	43
C.....	49	40
R.....	45	38
C.....	9	25
T.....	18	44
O.....	10	20
V.....	14	38

TABLEAU II

Sujets en état d'hyperazotémie	Salive	Sang
1.....	54	68
2.....	66	72
3.....	75	60
4.....	96	120
5.....	90	74
6.....	110	125
7.....	184	230
8.....	60	75
9.....	300	360
10.....	160	220

On remarquera que le taux de l'urée salivaire est beaucoup plus bas que celui de l'urée sanguine. Nous noterons toutefois que, dans les états d'azotémie, il y a moins d'écart entre l'urée salivaire et l'urée sanguine et qu'il y a même des cas (n^{os} 3 et 5) où l'urée salivaire est plus élevée que l'urée sanguine; ce fait important sera à rapprocher de certains de nos résultats d'après lesquels nous avons pu conclure à l'existence d'une surcharge en urée vraie de la salive par rapport au sang à la suite d'hyperconcentration de la

salive. Enfin, les auteurs, s'étant rendu compte des difficultés techniques de la méthode au xanthydrol, ont préféré employer pratiquement l'index urée salivaire de Hench et Aldrich pour la recherche des états d'azotémie.

Léon Binet et J. Mareck (1932) ont dosé l'urée de la salive du chien par la méthode au xanthydrol; leurs résultats seront discutés dans le chapitre d'expérimentation.

En résumé, la méthode au xanthydrol montre que l'urée vraie est à un taux beaucoup plus bas dans la salive normale que dans le sang de l'homme normal, mais que cette différence peut être réduite dans les cas pathologiques, l'urée salivaire pouvant atteindre et dépasser dans certaines rétentions azotées l'urée sanguine, en particulier lorsque les salives sont très concentrées.

L'index urée salivaire.

Philipp Hench et Marta Aldrich (1923), après avoir établi que l'azote combiné de la salive (azote de l'urée plus azote des sels ammoniacaux) représente 80 p. 100 environ de l'azote de l'urée sanguine et suit de près les variations de l'urée dans le sang au cours des rétentions azotées, ont présenté une nouvelle méthode de détermination du taux de l'azote combiné. Cette méthode, à laquelle ils ont donné le nom d'index urée salivaire, permet de suivre les variations de l'urée sanguine, les chiffres obtenus étant voisins et variant d'une façon absolument parallèle. Leur technique est la suivante : « Il est nécessaire de bien faire rincer la bouche au sujet, avec un demi-verre d'eau; on lui fait ensuite mâcher un cube de paraffine, on le fait alors saliver dans un verre à pied et l'on recueille ainsi deux échantillons de 8 cc. environ. Le premier, contenant des débris alimentaires, est rejeté; seul le second est utilisé pour les examens. On met dans un tube à essai 5 cc. de salive et on verse goutte à goutte une solution de chlorure mercurique à 5 p. 100 placée dans une burette, jusqu'à ce qu'une goutte du mélange

donne avec une goutte de la solution à 7 p. 100 de carbonate de soude anhydre un précipité brun d'oxychlorure mercurique formé par la combinaison du chlorure mercurique en excès et du carbonate de soude. La coloration brune doit se produire en trois minutes; pour faire mieux ressortir la coloration, il est utile d'opérer sur une plaque de porcelaine blanche. Comme 5 cc. de salive demandent un minimum de 1 cc. 5 de chlorure mercurique, cette dose peut être ajoutée d'emblée avant de commencer le dosage. Pendant la titration, une coloration jaune canari apparaît quand on met en présence la goutte du mélange avec la solution de carbonate de soude, mais le point final du dosage est l'apparition d'un précipité brun rougeâtre. La titration mesure le pouvoir total de combinaison du chlorure mercurique à la salive, et l'apparition de l'oxychlorure brun rougeâtre indique que le chlorure mercurique a cessé de se combiner. Le volume lu à la burette, multiplié par 20, donne le nombre de cc. de solution de chlorure mercurique utilisé pour 100 cc. de salive; ce pouvoir de combinaison a été appelé *index salivaire normal*. »

L'un des auteurs, ayant ingéré 50 g. d'urée en deux fois à une demi-heure d'intervalle, a pu suivre d'heure en heure les variations de l'index salivaire et le comparer à la teneur en urée (dosée par la méthode à l'uréease) du sang pris en même temps. Les deux courbes sont absolument parallèles. Par la suite, Hench et Aldrich ont déterminé 900 index salivaires chez 600 personnes chez lesquelles ils ont dosé, en même temps, l'urée sanguine; 80 p. 100 avaient un index de 30 à 50, 18 p. 100 un index supérieur à 50, ce qui laissait supposer chez ces dernières une rétention azotée au début. Mais en opérant sur le deuxième échantillon de salive recueilli, ils réduisirent ce chiffre à 8 p. 100. Ils ont étudié ensuite les variations de l'index dans des cas pathologiques. Leurs conclusions sont les suivantes : 1° L'index salivaire augmente parallèlement avec la rétention d'urée, mise en évidence par l'étude de l'urée sanguine; 2° Un index sali-

vaire élevé est un signe d'insuffisance rénale; 3° Quand l'index salivaire est au-dessous de 50, il n'existe pas de rétention azotée dans 90 p. 100 des cas, mais dans 10 p. 100 des cas il peut y avoir une légère rétention azotée ne dépassant pas 60 centigrammes p. 1.000; 4° Quand l'index salivaire est au-dessus de 50, il y a dans 91 p. 100 des cas rétention d'urée et dans 9 p. 100 des cas possibilité de non-rétention; 5° La détermination de l'urée salivaire peut remplacer le dosage de l'urée sanguine, mais dans les cas douteux il est bon de doser l'urée directement dans le sang.

Pacetto (1925), dans *Riforma Medica*, a comparé la méthode de dosage (index salivaire de Hensch et Aldrich) au dosage de l'urée sanguine; il a conclu qu'il existe un parallélisme étroit entre ces deux méthodes, et que l'étude de l'index salivaire peut être employé pour la recherche de l'azotémie.

Raffaele Messina (1927), dans la *Revista di Clinica Medica*, a critiqué le travail de Viotti, qui, comme nous l'avons déjà dit, à propos de la méthode de dosage à l'hypobromite, a trouvé des chiffres d'urée salivaire très différents de ceux de l'urée sanguine, et conclu qu'il vaut mieux déterminer l'index mercurique de la salive pour découvrir les cas de rétention azotée. Dans le tableau suivant, nous donnons quelques-uns de ces résultats :

Index mercurique salivaire	Sang urée en g. p. 1.000	Index mercurique salivaire	Sang urée en g. p. 1.000
39,5	0,68	66	1,03
30,2	0,56	80,4	1,35
69,6	1,03	45,5	0,83
94,7	1,34	22,1	0,50
94	1,36	94,7	1,35

La même année, Pova et Carneiro, dans le *Brasil Medico*, après avoir critiqué la méthode au xanthidrol, qu'ils considèrent comme peu pratique et sans grande valeur sémiologique (les chiffres donnés par cette dernière étant, comme nous l'avons vu, nettement inférieurs à ceux de l'urée san-

guine), ont eux aussi préféré la recherche de l'index salivaire. Voici quelques-uns de leurs résultats :

Sujets sains		Sujets pathologiques	
Index mercurique salivaire	Urée sanguine en g. p. 1.000	Index mercurique salivaire	Urée sanguine en g. p. 1.000
48	0,43	88	0,96
42	0,40	132	1,50
38	0,36	124	1,10
50	0,45	178	3,10
44	0,40	220	1,84
40	0,30	130	1,25
36	0,30	178	3,60

D'après tous ces auteurs, il résulte que l'index mercurique salivaire a une véritable valeur séméiologique pour la recherche de l'azotémie. D'autre part, comme la méthode est très rapide, à la portée de tous les praticiens, et que par ailleurs elle est considérée comme très fidèle, nous avons voulu voir si elle offrait de réels avantages sur la méthode à l'hypobromite de soude. Nous avons trouvé des chiffres voisins de ceux des auteurs déjà cités, mais, s'il existe un parallélisme étroit entre les variations de l'urée sanguine et celles de l'index urée salivaire, il n'en reste pas moins exact que les chiffres fournis par la méthode à l'hypobromite se rapprochent davantage de ceux de l'urée sanguine, dont ils suivent d'une façon aussi rigoureuse toutes les variations.

En résumé, l'intérêt de l'index salivaire est indéniable mais la méthode à l'hypobromite, quoique un peu moins rapide, n'en garde pas moins toute sa valeur lorsqu'elle est pratiquée dans de bonnes conditions, c'est-à-dire lorsque la salive est immédiatement traitée par l'acide trichloracétique. Elle nous paraît même supérieure à l'index salivaire, car elle donne directement un chiffre d'où l'on peut déduire le degré de l'azotémie, l'autre méthode permettant surtout d'en suivre approximativement les variations, comme l'on peut s'en rendre compte en examinant les tableaux précédents.

Ammoniaque salivaire.

Heyward, du laboratoire de l'Université de Virginie (1884), a signalé le premier l'existence de l'ammoniaque dans la salive. Leroy (1903) a montré qu'il y a davantage d'ammoniaque dans la salive provenant d'une bouche mal tenue (dents cariées, chicots) que dans celle d'une bouche propre. Nous avons déjà vu en étudiant l'urée que Hensch et Aldrich avaient mesuré la quantité d'ammoniaque contenue dans la salive de sujets sains et malades, et qu'ils avaient conclu que seul l'azote combiné (N urée + N ammoniaque) est comparable à l'azote uréique du sang, par suite de la tendance de l'urée salivaire à se transformer rapidement en carbonate d'ammoniaque. On trouvera ci-dessous leurs tableaux, qui montrent la répartition de l'azote combiné (seul comparable à l'azote de l'urée du sang). Leur tableau II montre que l'urée peut dans certains cas exister seulement à l'état de trace, en particulier lorsque la salive provient d'une bouche sale et est laissée à l'air sans antiseptique.

TABLEAU I

(Les résultats sont exprimés en milligrammes d'azote pour 1.000 cc. de liquide.)

N ammoniacal	N urée	N combiné
90	505	603
567	52	619
306	339	645
112	575	687
675	48	723
406	350	756
392	418	810
665	260	925
1.160	90	1.250

TABEAU II

Temps de salivation	Bouche sale			Bouche propre		
	N NH ³	N urée	N C	N NH ³	N urée	N C
5 minutes.....	834	90	924	162	510	672
10 »	800	84	884	162	648	810
20 »	448	476	924	84	616	700
40 »	294	582	882	190	610	800
60 »	224	696	920	170	606	776

Le tableau II indique en outre que l'ammoniaque de la salive provient de l'urée, car dans le cas d'une salive recueillie chez un sujet qui a une bouche en mauvais état l'azote ammoniacal se forme rapidement et constitue la majeure partie de l'azote combiné, tandis qu'il est à un taux bien moindre dans le cas d'une bouche dont les dents sont fréquemment nettoyées au moyen de pâte dentifrice. Faisant ensuite saliver un sujet, les auteurs ont étudié les divers échantillons de salive recueillis successivement et constaté que le taux de l'azote combiné ne changeait presque pas, ce qui laisse supposer qu'il n'y avait pas d'épuisement de la glande par la salivation tout au moins en ce qui concerne l'azote combiné. Nous verrons plus loin que nous avons trouvé des résultats analogues et qu'en plus nous avons noté qu'au cours de la salivation le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote uréique n'est pas modifié dans les divers échantillons prélevés successivement.

Laissant des salives pendant plusieurs heures à la température du laboratoire, ces auteurs ont noté que l'urée disparaît progressivement, pour se transformer intégralement en sels ammoniacaux, et que le taux de l'azote combiné reste constant. Nous n'avons pas obtenu les mêmes résultats, et il nous a paru que l'azote hypobromite qui correspond à leur azote combiné augmente en même temps que l'ammoniaque et tire sa source non seulement de l'urée, mais d'autres composés azotés, et en particulier des albumines de la salive. Schmidz (1923) a noté aussi la présence

de l'ammoniaque dans la salive. Tous ces auteurs ont affirmé que l'ammoniaque est d'origine uréique et qu'il est produit par une uréase provenant de bactéries ou de ferments, mais ils n'ont fourni aucune preuve de cette hypothèse. Il en est de même de Updegraff et Lewis, dont nous reproduisons quelques résultats tirés de leur tableau III :

Sujets	N NH ³ salive	N NH ³ + N urée salive	N urée	
			salive	Sang
J. J.	59	104	45	159
P. B.	69	122	53	146
C. P.	64	102	38	149
L. F.	108	159	51	218
G. L.	60	119	59	189
J. J.	132	132	0	167
T. T.	75	85	10	125
D. M.	57	109	52	148

(Ces résultats sont exprimés en milligrammes pour 1.000 cc. de liquide.)

Ces auteurs ont recherché l'origine de l'ammoniaque de la salive. A cet effet, ils ont fait une série d'expériences qui consistent à ajouter à des salives de composition connue une quantité déterminée d'urée et à les laisser à l'air libre. Un premier lot est laissé sans antiseptique, un second a été additionné de chloroforme, un troisième a été désalbuminé immédiatement par la méthode de Folin-Wu.

Dans le premier lot, ils ont constaté une augmentation de l'azote non protéique, de l'azote combiné et de l'azote ammoniacal; dans le second lot, seul l'azote non protéique était augmenté; dans le troisième lot, ni l'azote restant total, ni l'azote ammoniacal, ni l'azote combiné n'étaient modifiés. Ils ont conclu que l'ammoniaque tire sa source de l'urée de la salive alors que l'azote non protéique indéterminé prend naissance aux dépens des substances azotées de la salive autres que l'urée. De même que Severing, ils pensent que l'ammoniaque dérive non seulement, comme le prétendaient Hensch et Aldrich, de l'urée salivaire, mais encore de la décomposition bactérienne des composés azotés

de la salive, en particulier de l'azote indéterminé et de l'azote protéique. En résumé, dans la salive abandonnée à l'air libre, l'urée se transforme en ammoniacque, et d'autres substances azotées subissent une transformation analogue. Nous avons trouvé par des méthodes différentes des résultats semblables à ceux des auteurs précités. Le fait est important, car, nous l'avons déjà montré dans une communication de la Société de Biologie de Bordeaux (1932), il est absolument nécessaire de mettre la salive qui vient d'être émise en présence d'acide trichloracétique, pour éviter son altération, sinon on s'expose à avoir des résultats faux, c'est-à-dire à trouver des chiffres d'azote hypobromite ou d'azote combiné très supérieurs à ceux de l'urée sanguine et à conclure à une rétention d'urée chez des sujets sains.

Nous avons essayé expérimentalement chez le chien de déterminer le lieu de formation de l'ammoniacque en recueillant par fistule la salive sous-maxillaire, mais nous n'avons pu en tirer une conclusion, car la salive buccale du chien ne contient que des traces d'ammoniacque.

D'autres auteurs, Vladesco et Popesco (1928), ont trouvé que la salive de l'homme contient beaucoup d'ammoniacque et très peu d'urée et qu'au contraire la salive du chien ne renferme que de l'urée. Ayant recueilli la salive humaine sans aucun excitant, alors que la salive des animaux avait été obtenue à la suite d'injection de pilocarpine, les auteurs ont vu dans l'action de cet alcaloïde sur la sécrétion salivaire « un phénomène plus compliqué que l'hypersécrétion ». En 1929, ils provoquèrent une hypersécrétion salivaire chez l'homme au moyen de pilocarpine et constatèrent alors la présence dans la salive humaine d'une quantité notable d'urée xanthidrol. Ils ont conclu néanmoins que « la salive de l'homme est généralement dépourvue d'urée et, par contre, très riche en sels d'ammonium. Deux causes possibles : excrétion sélective des glandes salivaires pour les sels d'ammonium qui se trouvent dans le sang ou bien transformation de l'urée en ammoniacque sous l'influence

des glandes salivaires. Dans le second cas, nous devons attribuer à ces glandes un rôle aussi important que celui des reins dans le maintien de la réserve alcaline.

» En résumé, l'élimination des sels d'ammonium est l'expression du fait suivant : une partie des acides issus du processus métabolique, dont l'organisme est le siège, sont neutralisés au niveau des glandes salivaires par l'ammoniaque résultant de l'hydratation de l'urée sous l'influence des glandes mêmes. Ainsi, les bases fixes qui devraient neutraliser ces mêmes acides restent à la disposition de l'organisme. » Mais, en 1931, à la suite de nouveaux travaux, ils ont abandonné leur hypothèse. Il est probable que la forte teneur en ammoniaque de la salive humaine signalée par ces auteurs a pour cause principale, comme nous l'avons déjà vu, la transformation de l'urée salivaire en ammoniaque par fermentation, transformation qu'il est indispensable d'éviter soigneusement pour pouvoir tirer des conclusions justes des dosages de l'azote combiné ou de l'azote hypobromite de la salive.

L'acide urique.

Boucheron, le premier, en 1895, dans une note à l'Académie des Sciences, a signalé la présence d'acide urique dans la salive. Le titre de sa communication est : « De l'acide urique dans la salive, dans le mucus nasal, pharyngé, bronchique et utéro-vaginal. » A vrai dire, il n'a donné aucun chiffre et s'est borné à caractériser la présence d'acide urique par la réaction de la murexide, qui consiste, dit-il, à faire « réagir successivement à chaud des vapeurs d'acide azotique et d'ammoniaque sur quelques gouttes de salive lentement desséchées au bain-marie, dans une capsule de porcelaine ». L'auteur note en outre, « que, chez un sujet excréant une quantité modérée d'acide urique, si l'on place dans la bouche un corps sapide peu décomposable (bouchon

de gomme), on voit l'acide urique disparaître de la salive; quand l'excrétion d'acide urique est abondante, elle ne fait que diminuer par ce procédé. Le tabac ne modifie que très peu l'excrétion de l'acide urique par la salive. Le maximum d'acide urique dans la salive est éloigné des repas. L'excrétion de l'acide urique par la salive chez les uricémiques n'est qu'un cas particulier de la fonction excrétoire des glandes salivaires, pour la plupart des substances en excès dans l'économie. Les glandes salivaires peuvent excréter de l'acide urique quand il y en a en excès dans le sang; c'est une élimination supplémentaire de l'acide urique. La présence d'une grande quantité d'acide urique dans la salive peut servir de signe prémonitoire des accidents d'uricémie. C'est aussi un signe de diagnostic de la nature uricémique possible des accidents morbides. »

Ainsi la question du dépistage de l'uricémie par l'examen de la salive a été soulevée par Boucheron dès 1885. Plus tard, Gallippe et Flescher ont contesté la présence de l'acide urique dans la salive, et il faut remonter à 1913 pour trouver le travail plus précis de Herzfeld et Stoker. Ces auteurs, après avoir rappelé les travaux de Boucheron et noté que Von Noorden avait aussi signalé dans la salive d'uricémique la présence de l'acide urique, ont donné leur méthode de dosage et des résultats qui ont été résumés dans le tableau suivant. Ils ont recueilli la salive (20 à 40 cc., en trois fois, avant, entre et après le repas. Ils ajoutent 30 à 40 cc. de mixture magnésienne et 50 à 100 cc. d'ammoniaque à 20 cc. de salive; ils centrifugent, et dans le liquide clair ajoutent 10 cc. de solution argentique; ils obtiennent au bout de quinze minutes un précipité gélatineux qu'ils isolent par centrifugation et lavent avec de l'ammoniaque jusqu'à disparition du trouble; ils transvasent ensuite le précipité dans un bécher et chauffent après addition de bisulfite de soude à 40 p. 100 et d'acétate de soude cristallisé; ils dosent enfin

par une solution de sulfocyanate. Voici quelques-uns de leurs résultats :

Sujet sain.....	0,61	Tuberculose.....	0,39
Pleurésie.....	0,96	Anémie.....	2,51
Pneumonie.....	2,52	Goutte.....	3,95
Néphrite.....	4,96	Leucémie.....	7,80
Cirrhose.....	35,54	Urémie.....	84,83

(Ces résultats sont exprimés en centigrammes d'acide urique pour 1.000 cc. de salive.)

D'après ces résultats, que l'on retrouve avec plus de détails dans la thèse de Stoker (1913), les limites normales de l'acide urique sont comprises entre 3 et 6 milligrammes par litre de salive; par contre, dans les maladies de la peau, les anémies, les pneumonies, l'acide urique est augmenté, mais l'augmentation est surtout marquée dans les leucémies, la goutte, les néphrites, les cirrhoses et l'urémie. D'autre part, il résulte des observations des auteurs que l'augmentation de l'acide urique dans la salive existe dans tous les cas où il y a augmentation de l'acide urique dans le sang, de telle sorte que le dosage de l'acide urique de la salive est indiqué lorsqu'une prise de sang est impossible.

Jeanneret, qui a étudié dans sa thèse (1915) le rapport de l'azote urique à l'azote non protéique de la salive, considère ce rapport comme très important. Il varie de 9,8 à 51,4, les variations existant aussi bien chez le sujet sain que chez les malades. Nous n'avons pu malheureusement nous procurer qu'un compte rendu de cette thèse.

Von Noorden et son élève Fischer ont fait connaître une réaction pour la recherche de l'acide urique dans la salive et ont admis que la glande salivaire est, comme le rein, un organe d'excrétion capable de débarrasser l'organisme de l'acide urique.

Morris et Jersey, chez les enfants et chez l'adulte sain, ont démontré que l'acide urique et la créatinine ne dépendent pas du volume de salive sécrétée, alors que l'urée et les acides aminés dépendent du débit salivaire. D'après Mor-

ris et Way, qui ont étudié la salive de sujets pathologiques, l'urée arriverait à être dix fois plus abondante que normalement, le glucose cinq fois et l'acide urique deux fois seulement. Au cours des maladies, en excitant la sécrétion salivaire par divers produits, ils ont remarqué que l'acide urique était parfois excrété à un taux présentant un certain rapport avec l'urée et, que dans d'autres cas au contraire, l'acide urique était diminué par rapport à l'urée au point de disparaître. Après l'administration de pilocarpine, ils ont constaté une augmentation plus forte de l'acide urique que de l'urée. Un stimulant salivaire, tel que le fait de mâcher, n'augmente pas le taux de l'acide urique, quoique le volume de la salive et la quantité d'urée éliminée soient fortement augmentés. Ce travail confirme par conséquent le travail antérieur de Morris et Jersey, d'où il ressortait que l'acide urique, plus que tout autre constituant de la salive, représente l'action cellulaire métabolique comme opposée au mécanisme de sécrétion.

Lowenstein et Jiss ont trouvé des limites de 2 à 10 milligrammes p. 1.000 d'acide urique chez l'homme et de 1 à 11 milligrammes chez la femme. Ils ont réussi à mettre en évidence l'acide urique de la salive sous forme cristalline. Le travail le plus complet concernant l'étude de l'urée, de l'ammoniaque, de l'acide urique et de l'azote non protéique total dans la salive et dans le sang est certainement le travail de Updegraff et Lewis, mais il ne porte que sur des sujets sains. Pour le dosage de l'acide urique, ils se sont servi de la technique de Benedict utilisée pour le dosage de l'acide urique du sang. Ils ont critiqué les chiffres considérés comme normaux par leurs prédécesseurs et ont admis comme chiffre limite d'acide urique de la salive 5 à 29 milligrammes par litre et comme chiffre moyen 16 milligrammes. L'étude des variations dans le temps de l'acide urique salivaire chez un sujet a montré que l'acide urique s'était maintenu à peu près constant pendant plusieurs mois, avec des variations allant de 9 à 17 milligrammes p. 1.000.

En étudiant ces résultats, nous avons été frappé par le fait qu'il existe, par rapport aux nôtres, une différence plus marquée entre l'acide urique salivaire et l'acide urique du sang, la différence étant d'autant plus grande que la proportion d'ammoniaque salivaire était elle aussi plus grande. Ceci nous laisse supposer que les salives qu'ils ont analysées ont été altérées par fermentation, car dans une de nos expériences signalée plus loin, qui consiste à laisser des salives vingt-quatre heures sans antiseptique, nous avons vu que l'urée et l'acide urique tendaient à disparaître, alors que l'ammoniaque augmente beaucoup. Voici d'ailleurs des chiffres obtenus par Updegraff et Lewis qui montrent bien que lorsque le chiffre d'acide urique salivaire est bas, il y a eu fermentation, la salive contenant alors de l'ammoniaque en excès et très peu d'urée.

Noms	N NH ³ salive	N urée salive	Acide urique		Acide urique salivaire
			salive	sang	Acide urique du sang
J. J.	132	0	9	38	1/4
J. B.	66	22	11	32	1/3
M. L.	42	26	10	28	1/3
C. P.	64	38	16	32	1/2
P. B.	69	53	17	32	1/2
R. C.	40	60	25	44	2/3
P. J.	57	54	18	35	1/2

(N en milligrammes par litre.)

Dans la première salive où l'urée a disparu et où l'ammoniaque est en forte quantité, nous voyons que l'acide urique représente à peine le quart de celui du sang, alors que dans la salive RC, où le taux d'azote uréique est plus élevé que celui de l'azote ammoniacal, le rapport des deux chiffres d'acide urique salivaire et sanguin atteint presque les deux tiers. Nous verrons plus loin que c'est autour de ce rapport que se placent nos chiffres.

Les acides aminés.

N'ayant pu nous procurer le travail de Morris et Jersey, nous ne connaissons les quantités d'azote aminé qu'ils ont trouvées dans la salive que par Updegraff et Lewis, qui ont rapporté dans leur article des chiffres variant de 7 à 8 milligrammes p. 100 cc. de salive, alors qu'eux-mêmes n'ont trouvé que de faibles traces ou même pas du tout d'azote aminé dans les filtrats de désalbumination par la méthode de Folin-Wu modifiée. Cette discordance des résultats a suscité de nouvelles recherches de la part de Updegraff et Lewis, qui, pour éliminer les causes d'erreur pouvant provenir de la méthode de précipitation des albumines (méthode Folin-Wu modifiée), ont opéré ensuite sur filtrat tungstique (obtenu par la méthode Folin-Wu non modifiée). N'ayant pas trouvé d'azote aminé dans ces nouveaux filtrats, ils se sont demandé par quel procédé Morris et Jersey ont dosé les acides aminés, ces auteurs n'ayant pas indiqué la technique qu'ils avaient suivie. Updegraff et Lewis ont essayé de transformer en ammoniacque les acides aminés par la « permutit prior », mais ce procédé leur a donné des résultats négatifs. Poussant plus loin leurs investigations, ils ajoutèrent à la salive des quantités connues d'un mélange à parties égales d'alanine, de glycine et d'acide aspartique, puis, opérant comme ils l'avaient fait avec les salives normales, ils trouvèrent des chiffres d'azote non protéique total supérieurs à ceux des salives témoins; le supplément correspondait exactement au chiffre d'azote apporté à ces salives par l'addition du mélange de ces acides aminés. Ils en ont conclu que leur méthode de désalbumination était valable, c'est-à-dire qu'elle ne précipitait pas les acides aminés et que, par suite, il n'existe pas d'acides aminés dans la salive. Nous verrons à propos de nos recherches que s'il y a des salives dans lesquelles on ne trouve pas d'acides aminés, il en est d'autres dans lesquelles le chiffre d'azote aminé

est supérieur à 200 milligrammes p. 1.000, mais ces dernières sont rares, et souvent il n'existe pas d'acides aminés dans la salive humaine.

Azote non protéique indéterminé.

On trouve encore une forte discordance entre les résultats de Morris et Jersey et ceux de Updegraff et Lewis. Pour ces derniers, l'azote non protéique indéterminé ne représente environ que 9 p. 100 de l'azote restant total, alors que pour Morris et Jersey ce pourcentage est beaucoup plus élevé.

Updegraff et Lewis attribuent l'écart entre leurs résultats et ceux des auteurs précédents au fait qu'ils n'ont pas trouvé d'acides aminés dans la salive; ils ont trouvé, en outre, que la quantité moyenne d'azote restant total de la salive serait de 132 milligrammes par litre, alors que celui du sang s'élève à 355 milligrammes; il y aurait donc une très grosse différence entre ces deux liquides au point de vue de l'azote non protéique total, cette différence provenant surtout de l'absence des acides aminés et aussi de la petite quantité d'azote non protéique indéterminé.

*
* *

De l'analyse de ces travaux il résulte que :

1° Le taux de l'urée salivaire vraie, dosable par la méthode spécifique au xanthydrol, est nettement inférieur au taux de l'urée du sang dans les cas normaux et dans beaucoup de cas pathologiques, et le rapport entre l'urée salivaire vraie et l'urée du sang très variable. Cependant, s'il n'existe pas un rapport fixe, il n'en est pas moins vrai que l'urée existe en notable proportion dans la salive humaine et que dans certaines conditions d'ordre pathologique l'urée salivaire vraie peut atteindre et dépasser le chiffre de l'urée sanguine.

2° L'ammoniaque existe en quantité importante dans la

salive humaine normale et pathologique; elle semble provenir pour la plus grande part de l'urée salivaire. Mais quand la salive est abandonnée sans antiseptique, l'ammoniaque augmente dans des proportions telles qu'il n'est plus possible de dire qu'elle dérive seulement de l'urée; elle paraît alors se former aux dépens de l'azote protéique et des autres composés azotés.

3° Si l'on ne peut comparer ni l'ammoniaque ni l'urée vraie de la salive à l'urée sanguine, il n'en reste pas moins exact que l'azote combiné, c'est-à-dire la somme N urée + N ammoniaque, est comparable pratiquement à l'azote uréique du sang. Le rapport $\frac{\text{N urée} + \text{N}(\text{NH}_3) \text{ salive}}{\text{N urée du sang}}$ est égal, suivant les auteurs, à 75, 80, 90 et même 100 p. 100. Certains auteurs ont même trouvé des chiffres dépassant 100 p. 100. Nous pensons que ces valeurs élevées sont dues le plus souvent à une erreur de technique (fermentation de la salive) et, dans certains cas, au fait que la salive provenait de malades dont la sécrétion salivaire était diminuée.

D'après Updegraff et Lewis, la salive est comparable au liquide céphalo-rachidien en ce sens qu'elle contient comme celui-ci moins d'urée que le sang et qu'elle peut être considérée comme un simple dialysat de ce dernier, avec cette différence qu'une partie de l'urée est transformée en ammoniaque au niveau de la cavité buccale.

En partant de l'azote combiné (N urée + N ammoniaque), qui correspond à l'azote hypobromite, tous les auteurs ont calculé l'urée salivaire. Au point de vue pratique, pour l'étude de la rétention azotée, le calcul est valable, mais au point de vue scientifique c'est le chiffre d'azote xanthidrol qui représente le chiffre vrai d'urée salivaire.

4° En dehors des deux méthodes classiques (méthode à l'uréase et méthode à l'hypobromite de soude) utilisées pour déterminer par la salive le taux de la rétention azotée, il en existe d'autres plus rapides, l'index urée mercurique de Hench et Aldrich et la réaction colorée de Landsberg, au

moyen du réactif d'Erlich. L'index urée salivaire que nous avons essayé présente l'avantage d'être simple; cependant, il donne des résultats moins précis que le dosage également simple de l'azote titrable à l'hypobromite. Quant à la méthode de Landsberg, elle ne nous a pas donné de résultats satisfaisants en suivant les indications trop succinctes données par cet auteur dans sa note à la Société de Biologie.

5° La salive contient de l'acide urique. Herzfeld, dans des cas pathologiques, a trouvé des chiffres allant de 1 à 80 centigrammes par litre; il a admis que l'on peut suivre les rétentions uricémiques par le dosage de l'acide urique salivaire. D'autre part, Updegraff et Lewis ont trouvé chez le sujet sain des chiffres compris entre 0 cg. 6 et 2 cg. 9 par litre, chiffres qui sont trois fois inférieurs à ceux représentant l'acide urique du sang.

6° La question de la présence des acides aminés dans la salive est plus discutée. Morris et Jersey ont trouvé des quantités considérables d'acides aminés dans ce liquide, quantités qui augmentent quand on fait mastiquer de la paraffine au sujet. Updegraff et Lewis n'en ont rencontré, au contraire, que de faibles traces, et même souvent n'en ont pas trouvé.

7° La quantité d'azote non protéique indéterminé présente dans la salive est elle aussi un sujet de discussion. Updegraff et Lewis ont donné des chiffres excessivement bas (9 p. 100), l'azote de l'urée, de l'ammoniaque et de l'acide urique correspondant à 91 p. 100 de l'azote non protéique total.

RECOLTE DE LA SALIVE ET METHODES DE DOSAGE DES CORPS AZOTES NON PROTEIQUES

Nous ne nous sommes servi d'aucun excitant particulier, mécanique ou chimique, pour obtenir la salive en quantité suffisante pour l'analyse (10 cm³ et plus). Les premiers centimètres cubes ont été rejetés, puis la salive émise a été recueillie dans un verre à pied, au fond duquel avaient été placés quelques cristaux d'acide trichloracétique (1 à 2 g.). A chaque émission le sujet mélange bien sa salive avec l'acide trichloracétique à l'aide d'un agitateur. Certains malades, à bouche sèche, n'ont pu nous fournir des quantités suffisantes pour l'examen, mais ces cas furent exceptionnels. Le liquide trichloracétique est ensuite filtré sur papier ou centrifugé pour être débarrassé des albumines. La filtration est plus ou moins longue, suivant que la salive est plus ou moins chargée en mucine. Le filtrat n'est pas clair et limpide comme le filtrat trichloracétique du sérum sanguin; il est souvent louche et opalescent par suite de la présence en suspension de traces d'une albumine, qui est probablement de la mucine. Pour le dosage de l'azote hypobromite, cela ne présente aucun inconvénient, mais il n'en est pas de même pour le dosage de l'azote total non protéique. Nous avons pu facilement éliminer cette cause d'erreur en ajoutant, avant la filtration, une pincée de kaolin à la salive. Le mélange ainsi obtenu et filtré a donné un liquide absolument limpide dans lequel il n'y avait pas trace d'albumine.

Ce procédé de récolte de la salive présente de nombreux avantages. Il est simple et très bien accepté de la part des malades, qui préfèrent donner leur salive que leur sang. En outre, fait important, les salives recueillies sur acide trichloracétique ne fermentent pas et le filtrat se conserve indéfiniment. Pour des filtrats conservés depuis longtemps dans des tubes bien bouchés, les résultats des dosages ont été les mêmes que pour les mêmes filtrats analysés aussitôt après la récolte.

Nous étudierons plus loin les modifications importantes de la formule azotée de la salive sous l'action des microorganismes.

Méthode de dosage.

Pour la détermination dans le sang et dans la salive de l'azote total non protéique, de l'azote urée xanthidrol, de l'azote aminé et de l'azote ammoniacal, nous avons utilisé la microméthode au formol de H. Delaunay, dont on trouvera l'exposé détaillé dans sa thèse de doctorat ès sciences (1927-1928) et dans le *Traité de Chimie analytique* de G. Denigès, Chelle et Labat (t. II, p. 64, 1931). Le dosage de l'azote hypobromite a été effectué sur la cuve à mercure avec l'uréomètre de Mestrezat. Le dosage de l'acide urique a été effectué colorimétriquement à l'aide du réactif arsénitungstique de Morris et Macleod. Sans entrer dans le détail des manipulations, puisque celles-ci ont été déjà exposées ailleurs, nous donnerons seulement la marche générale de nos dosages, en insistant sur quelques points particuliers, le cas échéant.

N total non protéique. — Nous avons déjà signalé les difficultés de la désalbumination de la salive par l'acide trichloracétique et la nécessité de traiter par le kaolin le liquide salivaire acidifié pour obtenir un filtrat clair et limpide. Dans un ballon Kjeldhal Pyrex, de 200 cm³, on introduit 2 cm³ du filtrat clair et 2 cm³ d'un mélange, formé de SO⁴H² pur (1 partie) et d'une solution de SO⁴Cu à 1 p. 100 (1 partie).

Chauffer sous la hotte jusqu'à décoloration. Refroidir, ajouter 20 cm³ d'eau distillée. Alcaliniser légèrement le liquide par de la lessive de soude et refroidir le ballon en même temps. Distiller l'ammoniaque qui est recueillie dans une solution d'acide chlorhydrique N/20 et titrer l'ammoniaque au formol par une solution d'hydroxyde de baryum dont 1 cm³ correspond à 0,3 mg. d'azote. Un essai à blanc renseigne sur les traces d'ammoniaque contenues dans les réactifs.

N urée xanthidrol. — Le filtrat trichloracétique (2 à 5 cm³) est neutralisé en présence de phtaléine, jusqu'à coloration rouge par de la lessive de soude et additionné de 2 volumes (4 à 10 cm³) d'acide acétique; s'il se forme un précipité, s'en débarrasser par centrifugation. On ajoute au filtrat clair 1 à 2 cm³ d'une solution à 1/10 environ de xanthidrol, dans de l'alcool méthylique pur à 99°; mélanger, repos trois heures au moins; séparer par centrifugation le précipité de xanthylurée, le laver avec un peu d'alcool méthylique, le dissoudre après lavage dans 1 cm³ à 2 cm³ de SO⁴H² pur; transvaser dans un ballon Kjeldhal avec les eaux de lavage; ajouter IV à V gouttes de sulfate mercurique de Denigès; chauffer sous la hotte jusqu'à décoloration; refroidir; verser 20 cm³ d'eau distillée et précipiter à chaud le mercure par addition dans le liquide de X gouttes de thiosulfate de sodium à 20 p. 100; refroidir et alcaliniser le liquide sulfurique légèrement par addition de lessive de soude jusqu'à coloration rouge (phtaléine); distiller NH³ et titrer au formol comme précédemment.

N ammoniaque et N aminé. — La séparation de N volatil titrable au formol (NH³) a été faite, au début de nos recherches, par la méthode d'entraînement par barbotage d'air à l'aide d'un appareil décrit dans le livre de Denigès (t. II, p. 68). Nous avons plus tard utilisé l'appareil de Yovanovitch (Volck, constructeur, Strasbourg), qui présente l'avantage de réduire à 10 minutes le temps de l'opération. Le principe de la méthode du dosage consiste à déplacer l'ammoniaque des sels ammoniacaux par addition au liquide d'une solution

saturée de CO^3Li , en quantité suffisante pour obtenir la teinte rouge à la phthaléine, $\text{pH} = 8,5$; à entraîner ensuite NH^3 par la vapeur d'eau dans le vide, obtenu par une trompe à eau, à une température de 40° ; à fixer NH^3 dans une solution faible d'acide chlorhydrique ($\text{N}/20$ environ) et à titrer enfin NH^3 au formol comme précédemment, à l'aide d'une solution barytique dont 1 cm^3 correspond à 0 mg. 3 d'azote.

Le dosage de N aminé dans le liquide débarrassé de l'ammoniaque ne présente pas de difficulté. Le liquide rouge est additionné de baryte saturée et d'une pincée de BaCl^2 en poudre, afin de précipiter complètement les carbonates, sulfates, phosphates, puis on se débarrasse du précipité par centrifugation. Le liquide clair est versé dans un Erlenmeyer conique et décoloré par addition successive, goutte à goutte, d' HCl N et d' $\text{HCl N}/20$, puis alcalinisé exactement, à la goutte (teinte rosée), par la liqueur barytique titrée. On ajoute alors le formol neutre et on verse la liqueur barytique titrée jusqu'à coloration rouge nette. On déduit du chiffre obtenu le volume de solution titrée nécessaire pour obtenir la même coloration rouge dans un liquide témoin, contenant de l'eau distillée à la place du liquide à titrer.

N hypobromite. — 2 à 4 cm^3 de filtrat trichloracétique de salive (4 à 8 cm^3 pour le filtrat de sérum) sont versés dans le tube supérieur de l'uréomètre Mestrezat. On neutralise avec quelques gouttes de lessive de soude, diluée à $1/2$; on fait passer le liquide à l'intérieur de l'uréomètre; on entraîne avec un peu d'eau le liquide restant dans le tube supérieur; on ajoute 5 à 6 cm^3 d'hypobromite de soude; on fait alors une série de 3 à 4 renversements, à 5 ou 6 reprises, en ayant bien soin de ne pas se laisser surprendre par le premier dégagement, qui peut être très marqué avec certaines salives contenant beaucoup d'urée. Lire le volume d' N dégagé sur la cuve à eau, et faire la correction nécessaire (nous avons toujours retranché 0 cm^3 03) : voici le calcul pour 2 cm^3 de salive :

$$\text{mg. p. } 1.000 = V \times 500 \times K.$$

V représente le volume dégagé et K la constante donnée par la table pour la température et la pression barométrique.

N *Acide urique*. — La méthode de dosage employée est celle de Morris et Macleod. On prépare trois tubes témoins en prenant 1, 2, 3 cm³ de la solution d'acide urique à 25 mg. par litre (conservée en milieu trichloracétique) dans lesquels on ajoute respectivement 14, 13, 12 cm³ d'eau distillée, 2 cm³, 5 de solution de CyNa à 10 p. 100 et 0 cm³ 5 de réactif arsénitungstique (volume total 18 cm³). On met ensuite 0 cm³ 5 de salive dans un tube à essai, 14 cm³ 5 d'eau distillée et les mêmes doses de solution de CyNa et de réactif arsénitungstique, que pour le tube témoin; bien mélanger et ensuite titrer au colorimètre. Pour le filtrat trichloracétique du sérum, il est nécessaire de prendre 1 cm³. Quand les salives ou le sang contiennent une forte dose d'acide urique (plus de 6 cg. au litre), on a avantage à opérer avec 0 cm³ 25 de salive ou 0 cm³ de filtrat de sérum, la coloration trop intense risquant d'entraîner des causes d'erreur. Opérer avec une solution témoin d'acide urique fraîche et conservée à l'abri de la lumière.

RECHERCHES PERSONNELLES

LA FORMULE AZOTEE NON PROTEIQUE DE LA SALIVE

Nous avons réuni dans le tableau suivant les résultats de nos recherches sur l'azote non protéique de la salive provenant de sujets normaux; ils sont exprimés en mg. d'azote par litre de salive; les abréviations sont les suivantes : N RT = azote non protéique total; NH = azote hypobromique; $[NX + N(NH^3)]$ = somme calculée de l'azote xanthidrol et de l'azote ammoniacal; NX = azote xanthidrol; $N(NH^3)$ = azote ammoniacal; $N(NH^2)$ = azote aminé titrable au formol; N(Ac.Ur) = azote de l'acide urique; NI = azote indéterminé calculé par différence entre NRT et N dosé.

Noms	NRT	NH	$N(X)+N(NH^3)$	NX	$N(NH^3)$	$N(NH^2)$	N(ac.ur.)	NI
G....	270	163	161	72	89	27	6	74
M....	240	143	132	81	51	18	11	68
M....	244	140	150	90	60	9	12	83
D....	458	219	198	90	108	36	13	191
M....	300	144	144	60	84	24	6	126
E....	324	203	201	114	97	18	11	192
E....	333	186	183	101	75	45	14	88
J....	246	90	89	51	38	12	10	134

L'examen de ce tableau montre qu'il existe dans la salive humaine normale :

1° De l'urée vraie (xanthidrol) en assez forte quantité. L'azote de l'urée varie de 60 mg. à 120 mg. par litre, et l'urée, de 128 à 256 mg. $[N(\text{Urée}) \times 2,14 = \text{Urée}]$;

2° De l'ammoniaque (60 à 120 mg. d'azote ammoniacal par litre);

3° De l'acide urique (6 à 14 mg. d'azote acide urique, c'est-à-dire 18 à 42 mg. d'acide urique par litre) (N azote urique $\times 3$ = acide urique);

4° De l'azote aminé en quantité très variable (9 à 45 mg.), fait qui peut expliquer en partie les résultats divergents donnés par Updegraff et Lewis et par Morris et Jersey, les premiers ayant conclu que la salive ne contient pas d'acides aminés, alors que les derniers en avaient trouvé des quantités assez considérables.

On remarquera, en outre, que l'azote total est très variable d'une salive à l'autre et qu'il en est de même pour l'azote indéterminé obtenu par différence entre le chiffre d'azote restant total et le chiffre représentant la somme de l'azote hypobromite, de l'azote aminé et de l'azote urique. Ici encore nous sommes en désaccord avec Updegraff et Lewis et nos résultats se rapprochent plutôt de ceux de Morris et Jersey. Il est intéressant de constater que l'azote hypobromite est à peu près égal à la somme de l'azote xanthhydrol et de l'azote ammoniacal aux causes d'erreur près. Dans une note à la Société de Biologie (1932), nous avons déjà attiré l'attention sur ce fait, que nos nouvelles recherches ont entièrement confirmé, qu'il s'agisse de salive normale ou pathologique, ainsi qu'on pourra s'en rendre compte par l'examen des tableaux qui vont suivre.

Cette relation est si générale et si bien établie qu'elle nous a permis le contrôle du résultat de nos dosages. Lorsque, en effet, nous avons trouvé une discordance entre le chiffre d'azote hypobromite et le chiffre représentant la somme [N (xanthhydrol) + N (ammoniacal)], nous avons été en quelque sorte averti d'une erreur de technique (lecture défectueuse, perte, etc.) et il nous a suffi de recommencer les dosages pour découvrir cette erreur.

Nous rappelons enfin que l'azote hypobromite correspond à l'azote combiné des auteurs américains, c'est-à-dire à la somme azote ammoniacal préformé + azote ammoniacal venant de l'urée sous l'action de l'uréase. Il lui est supérieur

en ce sens qu'il est d'obtention, plus facile; il lui correspond d'ailleurs dans l'ensemble des cas. Par la suite, quand nous comparerons les chiffres d'azote hypobromite du sang et de la salive et que nous en déduirons les chiffres d'urée, ce sera le chiffre d'urée correspondant à l'azote combiné ou à l'azote hypobromite et non le chiffre d'urée vraie (xanthhydrol) dont il sera question.

Diagnostic	NRT	NH	NX+N(NH ³)	NX	N(NH ³)	N(NH ²)	N(ac. ur.)
Insuffisance hépatique.....	246	82	75	51	24	42	40
Urinaire.....	395	268	262	160	102	66	11
Néphrite toxique.	825	522	535	300	235	290	—
Emphysème.....	360	280	283	174	109	30	—
Goutte.....	—	535	525	240	345	60	16
Néphrose.....	—	280	295	140	185	30	7
Aortite.....	300	190	195	170	125	25	16
Cancer.....	396	176	156	66	90	36	6
Néphrite.....	336	208	192	66	126	10	16
	—	2.580	2.565	1.980	585	240	21

Dans ce tableau, nous avons réuni les résultats de nos recherches sur l'azote non protéique de la salive provenant de divers malades.

L'étude de la salive des malades qui ne présentent pas de rétention azotée montre que l'urée et l'ammoniaque se comportent comme chez le sujet sain. Il semble cependant que, dans l'ensemble, l'ammoniaque soit un peu augmentée au détriment de l'urée. Nous avons souvent remarqué, au cours des prélèvements, que la vitesse de la salivation est diminuée, en particulier chez les malades qui, ayant la bouche un peu sèche, salivent difficilement, et il nous a semblé que c'est alors que la teneur en ammoniaque de la salive est la plus forte. L'azote hypobromite est encore égal à la somme de l'azote ammoniacal et de l'azote xanthhydrol. L'azote aminé et l'azote non protéique indéterminé sont en quantité très variable, comme chez le sujet sain. L'acide urique est légèrement augmenté; nous étudierons, d'ailleurs, avec plus de détails, la salive des malades présentant de la rétention azotée.

VI

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(Service de M. le Professeur MAURIAC.)

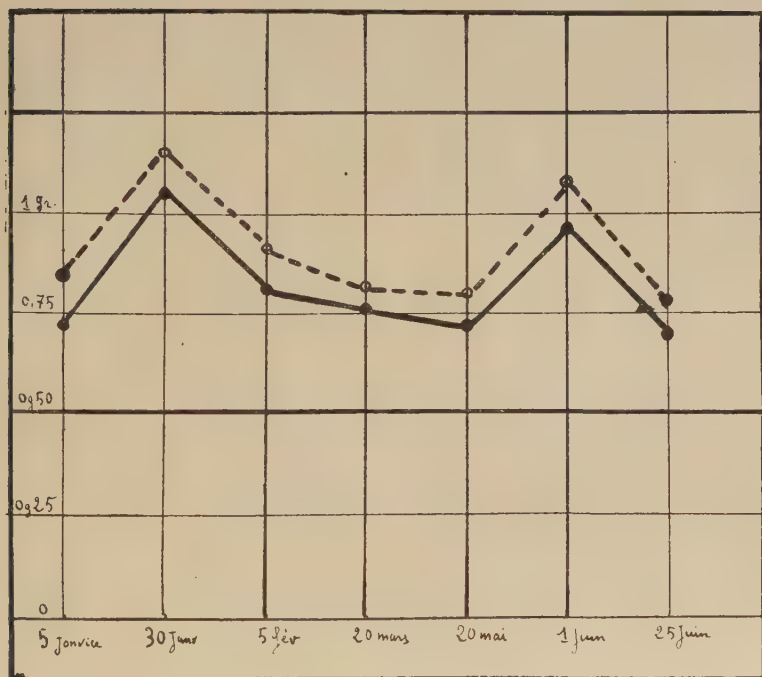
Néphrite chronique mixte.

B... (Aimée) a été hospitalisée à la salle 6 du 15 février au 26 juillet 1932 pour des céphalées, œdèmes des membres inférieurs, crampes dans les mollets, des troubles visuels (mouches volantes, brouillard), mauvais état général, anémie et albuminurie; elle a quitté le service très améliorée, mais vers la fin d'août, les œdèmes ayant repris ainsi que les douleurs épigastriques et la céphalée, elle rentre de nouveau.

Dans ses antécédents on ne note rien de particulier, si ce n'est qu'elle souffre depuis très longtemps de migraines. L'examen général nous montre un pouls rapide à 80 avec une tension artérielle maxima de 23, minima 11, indice 2,5. A l'auscultation, au foyer aortique le premier bruit est sourd, le deuxième bruit clarifié, pas de bruit de galop à la pointe. L'examen des autres organes est négatif; l'examen du fond d'œil permet de déceler de grosses lésions de scléro-choroïdite myopique, mais pas de lésions de rétinite albuminurique. L'examen des urines, fait plusieurs fois par semaine pendant les mois où elle était hospitalisée, a montré la présence constante d'albumine entre 1 gr. 50 et 4 grammes avec de nombreux cylindres granuleux et hyalins et des hématies. L'urée sanguine est restée constamment au-dessus de 0 gr. 50 p. 1.000; le cholestérol entre 4 gr. 50 et 3 grammes. On a pratiqué un examen des albumines sanguines : le rapport sérine : glo-

buline était de 0,90 avec 74 g. 80 d'albumine totale. Plusieurs dosages d'urée sanguine et d'urée salivaire ont été faits dont on trouvera les résultats dans le tableau et la courbe suivants.

Dates	Urée sanguine p. 1.000	Urée salivaire p. 1.000
	grammes	grammes
5 janvier.....	0,85	0,74
30 janvier.....	1,11	1,05
5 février.....	0,90	0,83
20 mars.....	0,83	0,78
20 mai.....	0,81	0,74
1 ^{er} juin.....	1,08	0,96
15 juin.....	0,79	0,72



Cette observation montre d'une façon très nette le parallélisme étroit qui lie les variations de l'urée sanguine et de l'urée salivaire (calculée d'après l'azote hypobromite), l'urée salivaire représentant 92 p. 100 de l'urée sanguine.

OBSERVATION II.

(Service de M. le Professeur SABRAZÈS.)

Insuffisance cardiaque chez un emphysémateux.

L..., 56 ans, entre dans le service pour dyspnée, cyanose, et œdème des membres inférieurs. C'est un vieux tousseur qui depuis une quinzaine d'années a des bronchites tous les hivers, bronchites qui depuis quelque temps sont plus longues à guérir. A l'examen on se trouve en présence d'un malade au facies cyanosé, au thorax globuleux, ses jambes et ses cuisses sont déformées par un œdème très marqué; il présente en outre des signes très nets de stase pulmonaire avec de gros râles de bronchite disséminés aux deux poumons; son cœur augmenté de volume, dont on ne perçoit pas la pointe, présente à ce niveau un souffle systolique léger à propagation axillaire, d'insuffisance mitrale fonctionnelle; la tension artérielle est de Mx, 17, Mn, 13; le ventre ballonné permet cependant de sentir un foie gros et douloureux qui déborde de trois doigts les fausses côtes. Les urines, rares et hautes en couleur, contiennent 0 g. 50 d'albumine mais pas de cylindres.

Ce malade, quoique dyspnéique, nous donne 12 cc. de salive: on lui fait en même temps une prise de sang. Résultats :

Sang-urée : 0 g. 94 p. 1.000;

Salive : 0 g. 64 p. 1.000.

Après une saignée et quelques injections d'ouabaine, les œdèmes régressent, la tension artérielle maxima remonte à 19, la minima reste à 12, la quantité des urines émises augmente. Deux jours après la salive ne contient plus que 0 g. 44 d'urée pour 1.000. Le cinquième jour après le traitement, le malade étant très amélioré, on trouve :

Sang-urée : 0 g. 40

Salive : 0 g. 43.

Dans ce cas, on a pu suivre facilement les variations de la rétention azotée par le dosage de l'urée salivaire.

OBSERVATION III.

(Service de M. le Professeur DUPÉRIÉ.)

Néphrite aiguë post-scarlatineuse.

P... (Pierrette), 9 ans, a eu une scarlatine au début du mois d'octobre 1932. Dès son entrée en convalescence, les parents, croyant bien faire, ont nourri leur enfant avec une alimentation uniquement carnée. Le résultat de cette suralimentation a été l'apparition, le 25 octobre, d'une néphrite, qui s'est traduite par des vomissements, une température de 40 degrés, des phénomènes convulsifs qui cèdent ensuite le pas à une somnolence inquiétante et à une céphalée très vive; l'enfant est alors dirigée à l'hôpital.

A son entrée, le 28 octobre, l'enfant est dans le coma, on note un teint plombé cachant une anémie assez marquée, du myosis et de la dyspnée du type Kusmaül, pas de bouffissure de la face, pas d'œdème. Au niveau des mains on trouve de larges squames ainsi qu'au niveau des pieds. L'enfant n'a pas uriné de la journée.

Après sondage on retire quelques centimètres cubes d'urine, qui examinés montrent une urine brunâtre trouble avec un sédiment abondant contenant :

	Grammes
Urée	15
Chlorures.....	4
Albumine.	9,50
Acétone et sucre ...	0

Examen microscopique : leucocytes, hématies, cellules épithéliales et cylindres granuleux.

On porte alors le diagnostic de coma urémique, on fait une saignée de 500 cc., du sérum glucosé, des toni-cardiaques et une purgation. Le lendemain 29 octobre, la petite malade est sortie de son coma, les jours suivants l'état général s'améliore et le 30 elle n'a plus que 0,28 d'albumine et 0,90 p. 1.000 d'urée sanguine. Dans

les jours suivants on a fait des dosages d'urée salivaire et d'urée sanguine; les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Dates	Urée sanguine	Urée salivaire
	p. 1.000	p. 1.000
	grammes	grammes
31 octobre.....	0,72	0,68
4 novembre	»	0,47
7 novembre	0,22	0,21
27 novembre	»	0,25

La malade sort guérie le 30 novembre, n'ayant plus d'albumine et son urée sanguine et salivaire se maintenant à 0 g. 25 p. 1.000. On a pu très bien suivre par l'évolution du taux de l'urée salivaire le cours de la maladie.

OBSERVATION IV.

(Service de M. le Professeur MAURIAC.)

Néphrite chronique mixte.

B... (René), 20 ans, entre le 10 janvier 1932 parce que son acuité visuelle a tellement diminué qu'il est actuellement presque aveugle. C'est par hasard qu'en avril 1931, à l'occasion du conseil de revision, on a constaté une albuminurie chez ce malade. Dans ses antécédents on ne note rien : ni scarlatine, ni angine, ni bronchite; il n'avait jamais été malade. A partir de cette époque il eut de l'œdème des jambes, des douleurs dans les bras, dans les épaules. Ce n'est qu'au début de décembre 1931 qu'il commença à avoir des céphalées tenaces, puis peu à peu sa vue se mit à baisser et c'est à ce moment-là qu'il se décida à entrer à l'hôpital. A son entrée on trouve des signes de néphrite chronique très nets caractérisés par des troubles vasculaires, tension artérielle : Mx, 20; Mn, 11; Io, 2; un bruit de galop très marqué au niveau de la pointe. Du côté de l'appareil urinaire, des urines pâles et mousseuses de densité faible, contenant de 1 à 3 grammes d'albumine de façon constante pendant l'année qui a précédé sa mort. Son urée sanguine s'est maintenue constamment au-dessus de

0 g. 50, le cholestérol au-dessus de 3 grammes, les épreuves d'imperfection rénale se sont montrées toutes positives. (phénol 25 p. 100, épreuve de Volhard positive aussi bien à la concentration qu'à la déconcentration). L'examen du fond d'œil a montré des lésions très nettes de rétinite azotémique. L'examen des viscères a pu être pratiqué, il a montré des lésions scléreuses du rein très marquées. L'examen de l'urée salivaire et de l'urée sanguine pratiqué chez ce malade a montré les résultats suivants.:

Dates	Urée sanguine	Urée salivaire
	p. 1.000	p. 1.000
	grammes	grammes
9 janvier.....	2 »	2 »
13 janvier.....	2,15	2,11

Dans cette observation, l'urée salivaire est égale à l'urée sanguine. Le malade est mort quelques heures après ce dosage. Si nous comparons ce cas à l'observation V, nous pouvons nous demander si, chez les néphritiques, aux approches de la mort, l'urée salivaire ne tend pas à égaler l'urée sanguine.

OBSERVATION V.

(Service de M. le Professeur MAURIAC.)

Néphrite chronique azotémique.

C... (Raymond), 34 ans, cultivateur, est entré le 30 janvier 1933 dans le service du Professeur Mauriac, pour une épistaxis très abondante. Les premiers troubles de la maladie paraissent remonter au mois d'octobre 1932 (vertiges, bourdonnements d'oreille, sensation de doigts morts, crampes nocturnes au niveau des mollets, céphalées tenaces, douleurs dans la région épigastrique avec parfois des vomissements, polyurie surtout nocturne). Aux environs du 4 octobre 1932, il a eu de l'œdème de la face, qui a disparu pour réapparaître par la suite. Lors de son entrée il était très anémié, se plaignait d'inappétence et d'une sensation de fatigue très marquée.

Dans ses antécédents on ne note rien de particulier, pas d'angine, pas de scarlatine, pas de maladies infectieuses, simplement quelques bronchites. Sa femme aurait fait une fausse couche, après avoir eu deux enfants bien portants.

A l'examen, ce malade se présente avec un facies un peu bouffi, fortement anémié, le teint légèrement subictérique; son pouls est rapide, sa tension artérielle est : Mx, 13; Mn, 7; on note un bruit de galop très net au niveau de la pointe. Les urines sont pâles et assez abondantes, ont une densité de 1.007, elles contiennent : albumine, 1 g. 80; chlorures, 5 grammes, ni sucre, ni acétone, de nombreux cylindres granuleux et des hématies. Le sang contient 3 g. 30 d'urée sanguine, le B.-W. est négatif. L'examen du fond de l'œil montre des lésions de rétinite albuminurique très nettes. L'examen des autres organes ne permet de déceler qu'une insuffisance hépatique assez marquée.

Le 1^{er} février 1933, après une violente douleur précordiale, sont apparus des frottements péricardiques, très nets et très forts, le bruit rapeux persiste jusqu'au 10 février, s'atténue ensuite pour apparaître de nouveau le 20 février. Le 5 mars l'état général étant de plus en plus mauvais, le malade est enlevé de l'hôpital par sa famille.

Les dosages d'urée salivaire et d'urée sanguine sont résumés dans le tableau suivant :

Dates	Urée p. 1.000		Ac. urique p. 1.000		Salive		
	Sang.	Salive	Sang.	Salive	NN H ³	NX	N AA
31 janv.	4 g. 24	5 g. 82	0 g. 08	0 g. 06	585	1.980	210
1 ^{er} fév..	4 g. 28	4 g. 76	0 g. 10	0 g. 06	420	»	»
8 fév..	4 g. 68	4 g. 70	0 g. 16	0 g. 07	290	1.900	240
18 fév..	4 g. 28	4 g. 32	0 g. 18	0 g. 12	180	1.830	50

Comme nous l'avions déjà signalé, le chiffre d'urée salivaire est calculé d'après le chiffre d'azote hypobromite. Nous remarquons dans ce cas que, sauf pour le premier prélèvement où nous avons eu affaire à un malade fatigué, salivant avec difficulté, les chiffres d'urée sanguine et d'urée salivaire sont voisins. Dans ces trois derniers prélèvements, la concentration en urée de la salive, qui était obtenue avec facilité, malgré le mauvais état du malade

était un peu plus élevée que celle du sang, et nous pouvons nous rendre compte que les renseignements fournis par les deux méthodes au point de vue azotémie sont équivalents. Il n'en a pas été tout à fait de même pour l'acide urique; alors que nous avons vu évoluer progressivement la maladie, qui présentait de temps à autre des apparences d'amélioration, l'acide urique a augmenté, d'une façon progressive et continue dans le sang et dans la salive, le taux de l'urée restant en plateau. Dans ce cas l'acide urique salivaire représentait tantôt la moitié, tantôt les trois quarts de celui du sang. Nous remarquerons en outre que le chiffre d'urée salivaire vraie (urée xanthydrol) a été pour le premier prélèvement supérieur au chiffre d'urée sanguine, par la suite il l'approche de très près. Le chiffre de l'azote aminé est aussi très élevé, mais il ne nous est pas possible d'en tirer une conclusion pratique.

OBSERVATION VI.

(Service de M. le Professeur MAURIAC.)

Néphrite aiguë par ingestion de cyanure de mercure.

Une femme, Mme M..., 34 ans, enceinte de sept mois, a ingéré, le 13 mars 1933, à 21 heures, 1 gramme environ de cyanure de mercure; avant l'absorption du toxique deux analyses d'urines pratiquées, au cours de cette grossesse, avaient montré une absence complète d'albumine. Une heure après cet accident et jusqu'au lendemain la malade fut prise d'une polyurie intense; vers le soir on note l'arrêt de la sécrétion urinaire, et le dernier échantillon d'urine prélevé contient plus de 5 grammes d'albumine. Le 15 mars les urines sont rares, le 16 à peine 100 cc. dans les vingt-quatre heures.

Elle est entrée le 17 mars dans le service du Professeur Mauriac et l'on a pu à peine recueillir quelques gouttes d'urines, contenant une quantité d'albumine supérieure à 7 grammes; elle souffre d'une céphalée intense et de douleurs très vives dans les régions rénales. A l'examen des divers organes on ne note rien de par-

ticulier; le fœtus est vivant, ses bruits du cœur sont réguliers.

La réserve alcaline, le rapport du chlore globulaire au chlore plasmatique sont normaux. A partir de ce jour on examine le sang et la salive, les résultats sont résumés dans les courbes ci-dessous.

L'oligurie persiste jusqu'au 22 avril, à cette date la malade commence à uriner 200 cc. qui contiennent :

Albumine.....	1 g. 10
Glucose.....	0 »
Acétone.....	traces.
Urée.....	5 g.
Chlorures.....	2 g. 06

Les jours suivants, le volume d'urine des vingt-quatre heures monte à 500 cc. le 25 mars; 1 litre le 26, et à partir du 27 plus de 2 litres.

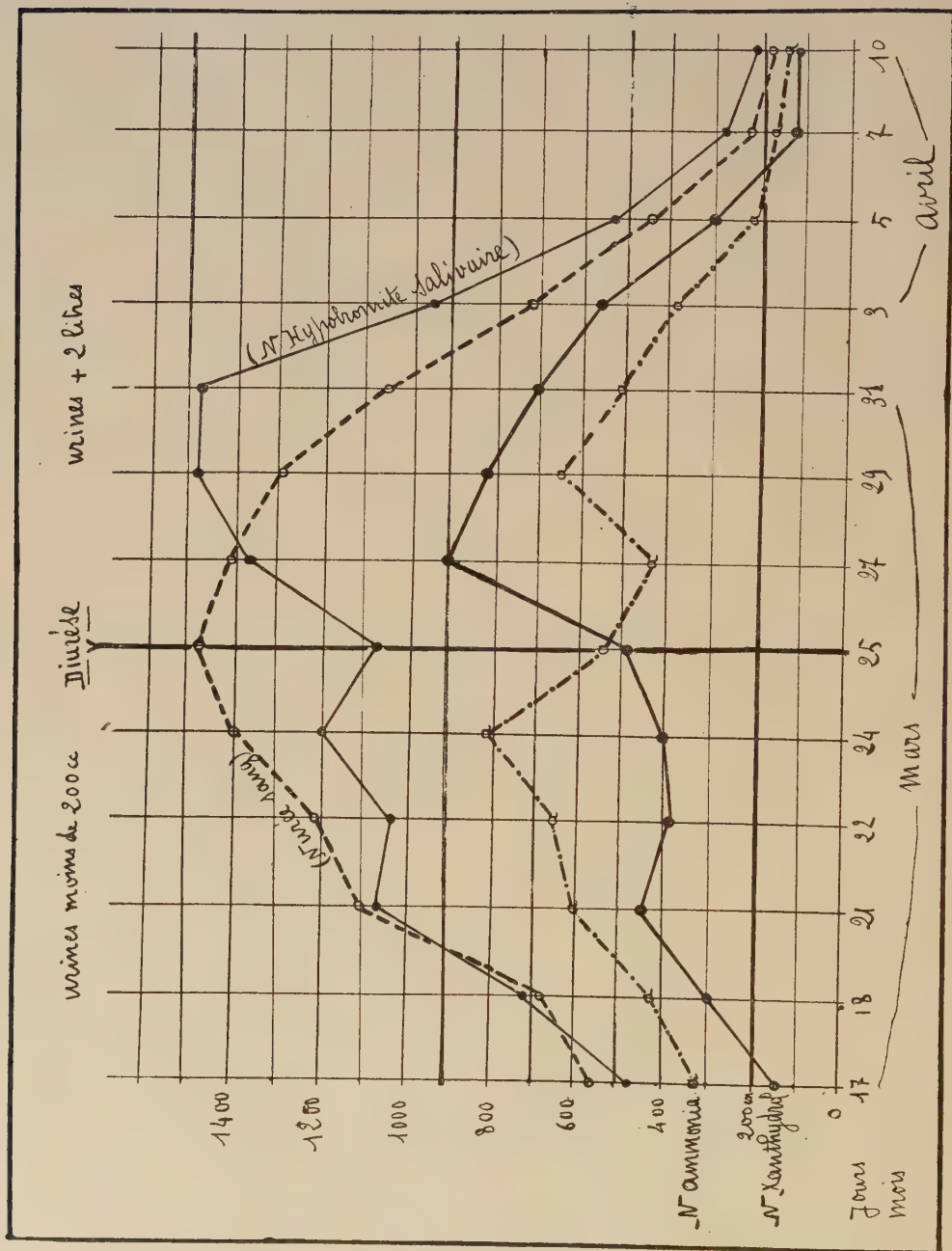
Comme traitement on a fait à cette malade deux injections par jour de sérum hyperglucosé intraveineux à 200 pour 1.000 à la dose de 20 à 40 cc.

Cette femme est sortie le 10 avril du service pour aller accoucher d'un enfant vivant à la clinique d'accouchements; à l'heure actuelle elle est guérie et a pu allaiter son enfant.

Si nous examinons les courbes ci-dessous, nous pouvons voir que, dans l'ensemble, l'azote hypobromite salivaire a suivi l'azote hypobromite du sang dans la phase croissante de l'azotémie, tout en restant légèrement en retard; il est aussi en retard après la diurèse, puis revient vers la normale. Ce n'est qu'au moment où s'établit la diurèse et quand l'urée sanguine commence à baisser que les deux courbes se coupent et que par suite la salive devient plus riche en urée que le sang. Il en est de même pour l'acide urique. Il semble donc que la salive ait été plus concentrée au moment de la guérison de cette malade. Ces faits apparaissent nettement sur la courbe n° I.

Sur la courbe n° II nous pouvons suivre l'évolution de l'azote urée et de l'azote ammoniacal de la salive. Pendant la première partie de la maladie, c'est-à-dire pendant la phase d'oligurie, l'ammoniaque a été sécrétée en plus grande abondance que l'urée,





au moment où s'est établie la diurèse les deux courbes se croisent et, quand la diurèse s'établit, au moment où la salive se concentre, c'est l'urée qui est sécrétée en plus grande abondance. N'y a-t-il pas dans ce cas autre chose qu'une simple transformation de l'urée en ammoniacque par des ferments?

Il est difficile de conclure sur un seul cas et il faudrait pouvoir étudier des malades analogues pour en tirer une conclusion.

OBSERVATION VII.

(Service de M. le Professeur DUPÉRIÉ.)

Glomérulo-néphrite chronique avec syndrome de néphrose.

S..., 6 ans, entre le 10 mai 1932 à l'hôpital pour anasarque. L'œdème et les épanchements seraient d'apparition récente. Cette fillette aurait eu, un mois auparavant, un peu d'œdème des jambes et une légère bouffissure de la face. Auparavant elle n'avait jamais été malade. Elle a une sœur plus âgée bien portante, son père et sa mère n'ont jamais été malades, mais cette dernière aurait fait deux fausses couches avant la naissance de cette enfant.

A l'examen, on note, le 10 mai 1932, des œdèmes généralisés blancs et mous siégeant aussi bien au niveau de la face qu'au niveau des membres, du thorax et du tronc, des signes d'épanchement pleuraux et péritonéaux. Au niveau de la pointe du cœur on note un bruit de galop, la tension artérielle est Mx. 11, Mn, 6; l'examen du fond d'œil ne montre rien de pathologique. La réaction de B.-W. est négative dans le sang, dans lequel il y a 0 g. 25 d'urée et 6 grammes pour 1.000 de cholestérol. Dans les urines on trouve plus de 20 grammes d'albumine par litre, les chlorures et phosphates sont normaux, l'urobiline est en léger excès, l'examen du culot de centrifugation permet de voir quelques hématies, quelques cylindres granuleux, mais pas de corps bibréfringents. Malgré le régime et les divers traitements institués l'état de la malade reste stationnaire jusqu'au mois de septembre, présentant des phases d'amélioration et d'aggravation.

Nous avons recherché chez cette fillette le rapport

azote ammoniacal

azote hypobromite

sur des urines fraîchement émise; le 26 mai, il a atteint 55 p. 100, le 28 mai, il s'est abaissé à 22 p. 100; ce jour-là la réserve alcaline, mesurée à l'aide de l'appareil de Van Slyke, était de 20 volumes; le 6 juin, la réserve alcaline est remontée à 41 volumes, le rapport $\frac{N(NH^3)}{NH}$ restait encore élevé (16 p. 100), le pH de l'urine était de 5,6. L'examen du sang et de la salive de cette malade a donné à cette date les résultats suivants :

Sang : $NH = 190$ mg.

Salive : $NH = 182$ mg., $N(NH^3) = 75$ mg.; $NX = 120$ mg.

Du 19 au 22 juin, période pendant laquelle le coefficient $\frac{N(NH^3)}{NH}$ est passé de 10 à 3 p. 100, alors que le pH urinaire s'est élevé de 5,5 à 6, un examen de la salive a donné : $NH = 440$ mg., $N(NH^3) = 217$ mg., $NX = 212$ mg.

Le 6 novembre l'état de la malade s'était amélioré; les œdèmes avaient disparu et l'albumine des urines se maintenait à un chiffre voisin de 1 g., le coefficient $\frac{N(NH^3)}{NH}$ de l'urine était de 6 p. 100, et la salive contenait : $NH = 115$ mg., $N(NH^3) = 80$ mg., $NX = 40$ mg. D'autres examens ont été faits par la suite, dont voici les résultats :

27 novembre : $NH = 85$ mg., $N(NH^3) = 55$ mg., $NX = 25$ mg.

16 décembre : $NH = 225$ mg., $N(NH^3) = 120$ mg., $NX = 90$ mg.

22 décembre : $NH = 275$ mg., $N(NH^3) = 185$ mg., $NX = 110$ mg.; sang, $NH = 280$ mg.

L'état de la malade est resté stationnaire jusqu'à son départ de l'hôpital. L'étude de l'azote hypobromite salivaire nous a permis de suivre, comme dans tous les autres cas, les variations du taux de l'urée sanguine chez la malade, mais le fait important qui se dégage de cette observation est le suivant : alors que la réserve alcaline était diminuée (40 volumes) et que l'ammoniaque urinaire

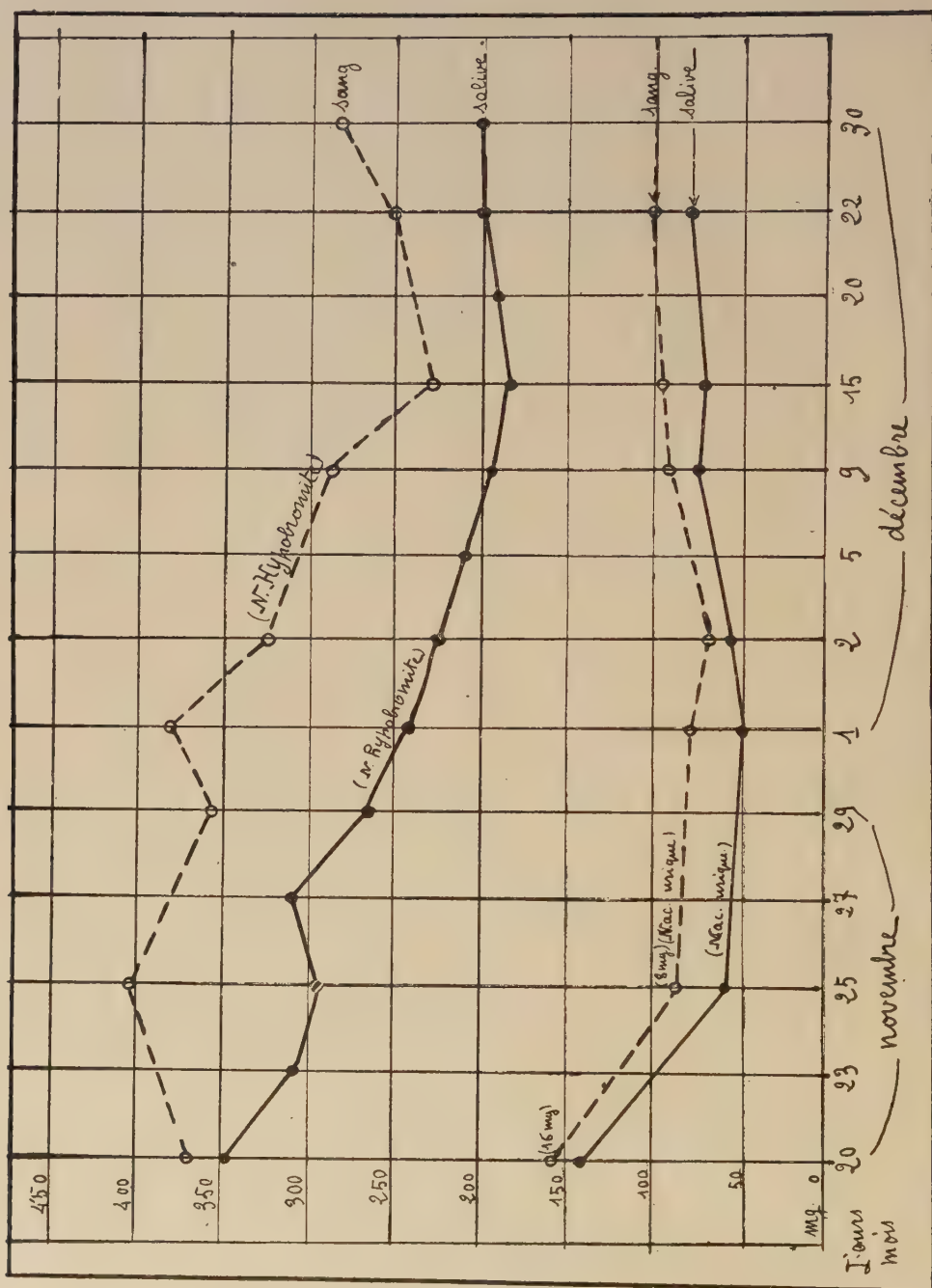
était très augmentée (1 g. 26 d'azote ammoniacal par litre), l'ammoniaque de la salive restait normale et ne représentait que le tiers de l'azote hypobromite alors que normalement elle représente la moitié. Ainsi donc, dans les états d'acidose, avec forte ammoniurie, l'excrétion de l'ammoniaque par les glandes salivaires n'est pas augmentée. Ce fait est tout à fait *contre l'hypothèse du rôle des glandes salivaires dans le maintien de l'équilibre acide-base par formation et élimination de l'ammoniaque au niveau de ces glandes*. Si ces dernières, comme le rein, avaient le pouvoir de sécréter de l'ammoniaque pour maintenir l'équilibre acide-base, on aurait dû trouver ici, plus que dans tous les autres cas déjà étudiés, une très forte proportion d'azote ammoniacal salivaire.

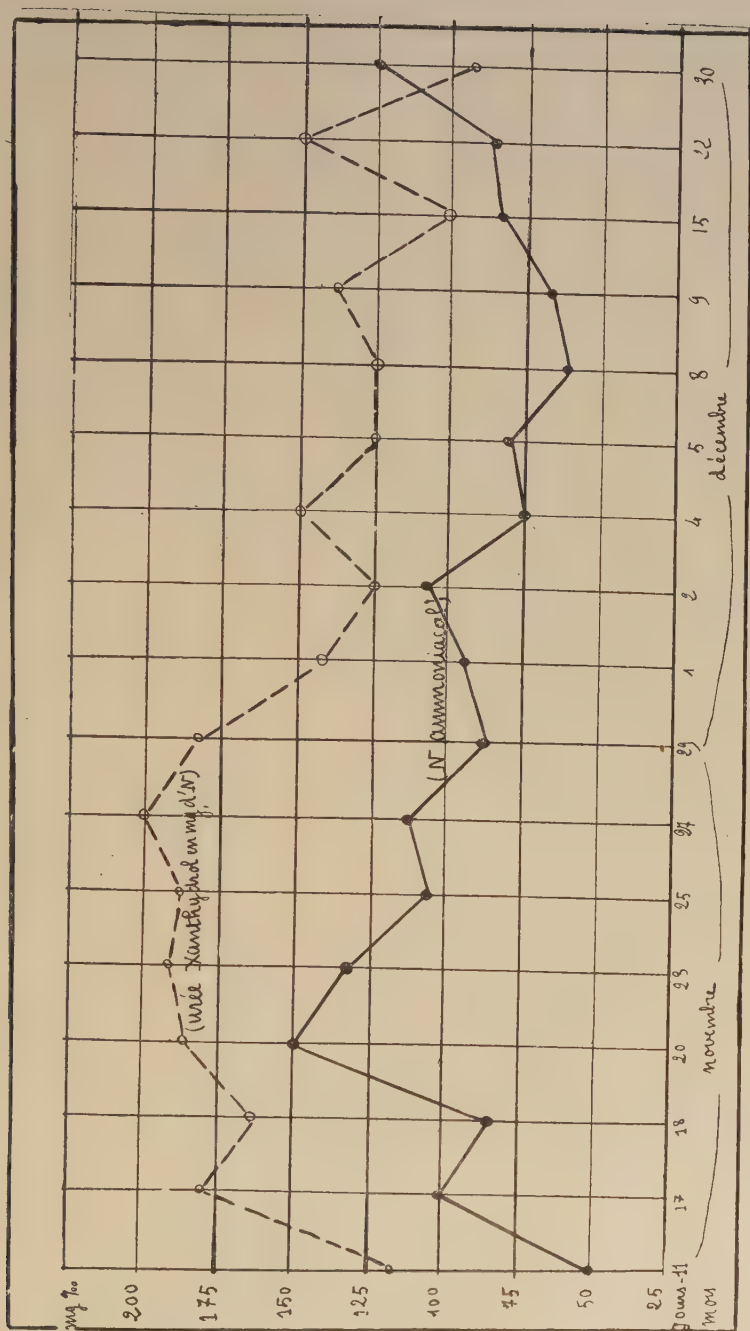
OBSERVATION VIII.

(Service de M. le Professeur DUPÉRIÉ.)

Néphrite aiguë mixte post-scarlatineuse.

L... (Roger), 8 ans, qui a eu la scarlatine il y a un mois, entre le 9 novembre 1932 à l'hôpital; il présente depuis quelques jours des œdèmes de la face et des malléoles, des vomissements et des urines rouges. L'examen des urines à son entrée décèle la présence d'une forte quantité d'albumine (plus de 4 g.), l'urée salivaire est de 0 g. 71. La tension artérielle est normale. On le soumet alors à un régime lacto-végétarien déchloruré; sous l'influence de ce régime, l'urée salivaire passe le 11 novembre à 0 g. 34. Le dimanche 13, on lui fait une prise de sang et on trouve 0 g. 46 d'urée; l'enfant paraît aller bien, mais après une nuit agitée (du 13 au 14), brusquement le 14 au matin, après une série de convulsions, l'enfant présente un coma avec hémiplégie, coma qui durera deux jours et pendant lequel la tension artérielle monte à Mx 19, Mn 10. L'urée du sang n'a pu être dosée à ce moment-là, le tube qui le contenait a été cassé, mais dans le liquide céphalo-rachidien on trouve un taux d'urée de 0 g. 58. Après une saignée abondante et plusieurs injections d'acétylcholine Yohimbine, tout





rentre dans l'ordre, et l'enfant étant complètement remis, on lui fait des prises de sang et de salive dont les résultats sont schématisés en deux courbes.

Nous voyons que la courbe de l'azote combiné ou azote hypobromite (courbe I) est nettement au-dessous de la courbe de l'azote de l'urée sanguine et même, à certains moments, elle s'en éloigne au point que l'azote combiné représente seulement les deux tiers de l'azote de l'urée sanguine, mais dans l'ensemble les deux courbes sont parallèles. L'acide urique salivaire suit très fidèlement l'acide urique du sang, leur rapport étant égal à deux tiers, soit 66 p. 100 environ. Quant à l'urée et à l'ammoniaque salivaire (courbe II) ils sont restés dans des proportions à peu près constantes, l'ammoniaque étant à peu près égale aux deux tiers de l'azote de l'urée salivaire.

La première courbe montre d'abord le parallélisme entre les chiffres d'azote uréique du sang et de l'azote hypobromite salivaire. Mais dans ce cas il y a un assez grand écart entre les deux courbes et nous devons bien faire ressortir que c'est le seul cas où nous ayons eu une pareille dissociation. Les deux courbes d'acide urique sont beaucoup plus rapprochées, elles restent aussi très exactement parallèles.

La courbe II montre bien que l'urée et l'ammoniaque restent dans des proportions définies (de 2 à 3) pendant toute la série des dosages qui portent sur près de deux mois, ce qui serait en faveur des théories de la formation de l'ammoniaque aux dépens de l'urée par un processus glandulaire, soit un ferment sécrété par la glande à pouvoir de transformation limité, soit une transformation par la glande elle-même, en tout cas, cette constance exclut l'hypothèse d'une action microbienne.

Notons pour terminer que nous n'avons jamais trouvé d'acides aminés dans les vingt salives examinées.

VII

ETUDE COMPAREE DU SANG ET DE LA SALIVE

Le tableau suivant exprime les résultats que nous avons obtenus chez le sujet normal (en mg. par litre).

Noms	Sang			Salive						
	NRT	N (ac. ur.)	NH	NH	NX + N(NH ₃)	N(NH ₃)	NX	N (ac. ur.)	N(NH ₃)	NRT
J...	180	12	128	82	73	24	51	9	12	240
M...	«	10	200	175	170	80	90	10	0	»
L...	»	11	195	150	145	70	75	7	traces	»
A...	»	7	170	173	160	130	30	5	35	»

Avec Hensch et Aldrich, Updegraff et Lewis, Morris et Jersey, Landsberg, etc., qui ont trouvé des chiffres d'azote hypobromite ou d'azote combiné inférieurs ou à peu près égaux aux chiffres d'urée sanguine, nous pouvons conclure que le

rapport $\frac{\text{N hypobromite du sang}}{\text{N hypobromite salive}}$ varie entre 70 et 100 p. 100.

Il y a peut-être un facteur individuel qui entre en jeu, le rapport paraissant dépendre de la facilité de salivation du sujet et peut-être aussi de la concentration plus ou moins grande de la salive.

Cette hypothèse nous a été suggérée par le fait que la pilocarpine, qui augmente fortement la sécrétion salivaire, diminue le taux de l'azote hypobromite. J'ai remarqué aussi que, chez les sujets qui sécrétaient une salive fluide très abondante, le rapport $\frac{\text{N hypobromite salive}}{\text{N hypobromite du sang}}$ s'abaissait jusqu'à

70 p. 100, alors que, chez certains malades sécrétant difficilement une salive épaisse et difficile à filtrer, le même rapport

pouvait monter jusqu'à 90, 95 p. 100 et même dépasser 100 p. 100.

Il n'existe probablement aucune relation entre l'ammoniaque de la salive et l'ammoniaque du sang, car la salive contient beaucoup d'ammoniaque et le sang n'en contient que des traces. L'urée vraie (xanthidrol) de la salive est environ la moitié de l'urée sanguine, mais cette proportion est très variable.

Nous avons déjà signalé que l'acide urique de la salive normale varie entre 18 et 40 mg. par litre, le chiffre moyen étant de 30 mg. environ. Le taux de l'acide urique du sang est plus élevé (40 mg. en moyenne). Le plus souvent, le rapport normal entre le chiffre de l'acide urique de la salive et celui du sang (nous verrons plus loin qu'il en est de même pour les sujets pathologiques) est compris entre 2/3 et 3/4. Nos chiffres d'acide urique sont plus élevés que ceux donnés par Updegraff et Lewiss, qui ont trouvé 9 à 25 mg. dans la salive et 28 à 44 mg. dans le sang. Ceci tient probablement au fait que les salives étudiées par ces auteurs étaient altérées, certaines ne contenant plus d'urée, ainsi qu'en témoigne le tableau suivant tiré du mémoire de ces auteurs.

Noms	Salive				Sang
	N NH ³	N urée	N NH ³ + N urée	Ac. urique	Ac. urique
J. J. . . .	132	00	132	0,9	3,8
M. L. . . .	42	26	68	1,0	2,8
R. C. . . .	40	60	100	2,5	4,4

Pour la salive J.J. le rapport $\frac{\text{acide urique salive}}{\text{acide urique du sang}} = 1/4$,

or cette salive ne contenait pas d'urée et était très riche en ammoniaque. Pour la salive M.L., qui contenait 26 mg. d'azote uréique et 42 d'azote ammoniacal, le rapport est plus

élevé : $\frac{1}{2,8}$; il est encore plus fort pour la salive R.C., où il

atteint $\frac{1}{1,7}$, salive qui contient plus d'urée que d'ammoniaque. Ceci semble bien démontrer que l'acide urique sali-

vaire peut disparaître par fermentation, quoique moins facilement que l'urée.

L'azote restant total semble sensiblement plus élevé dans la salive que dans le sang, mais nos résultats sont trop peu nombreux pour conclure. L'azote aminé existe dans beaucoup de salive, mais pas dans toutes, et son taux est très variable contrairement à celui du sang.

Chez le sujet pathologique sans rétention azotée :

DIAGNOSTIC	SANG (N en mg.)			SALIVE (N en mg.)						
	NRT	NAU	NH	NH	N (X+NH ³)	NNH ³	NX	NAU	NAA	NRT
Bacill.	»	»	172	147	156	66	90	»	»	315
Hypertendu ..	»	»	166	196	189	135	54	»	»	»
Hypertendu ..	»	»	207	207	205	95	110	»	»	390
Hypertendu ..	»	»	165	160	165	75	90	»	»	»
Néphrite	»	»	116	116	125	90	35	»	»	»
Néphrite	»	»	110	100	105	90	15	»	»	»
Ictère	»	5	165	168	160	140	20	5	35	»
Néphrose	»	46	280	275	195	185	110	7	30	»
Aortite	»	18	225	175	165	95	70	11	traces	390
Cancer	294	14	202	176	156	90	66	9	36	396
Bacill.	»	20	170	175	170	125	45	16	traces	»
»	»	17	240	250	245	155	90	22	traces	»

(Ces chiffres sont en milligrammes d'azote pour 1.000 cc. de liquide analysé).

LÉGENDE.

NRT = Azote non protéique total.
 NAV = Azote acide urique.
 NH = Azote hypobromite.
 NNH³ = Azote ammoniacal.
 NX = Azote xanthidrol.
 NAA = Azote aminé.

Nous voyons que l'urée et l'ammoniaque de la salive se comportent comme chez le sujet sain; il semble cependant que dans l'ensemble l'ammoniaque soit un peu augmentée et l'urée diminuée. L'azote hypobromite de la salive est le plus souvent inférieur à l'azote hypobromite du sang, mais il tend quelquefois à l'égaliser et dans certains cas à le dépasser. Nous avons observé que dans les cas où l'azote hypobromite salivaire l'emportait sur l'azote hypobromite du sang, l'am-

moniaque salivaire était très augmentée. Il s'agissait alors de sujets salivant difficilement (bouche sèche) et dont la salive, très riche en mucine, filtrait avec une grande lenteur. Nous verrons plus loin, à propos de la formation de l'ammoniaque, qu'on ne peut conclure de cette observation que l'ammoniaque a pour origine une source autre que l'urée; nous pensons que la surcharge en azote hypobromite et en ammoniaque de ces salives a pour cause principale la concentration du liquide salivaire par déshydratation au niveau de la bouche. Comme chez le sujet sain, l'acide urique présente un rapport assez constant avec celui du sang (environ deux tiers), mais, dans certains cas, l'acide urique est nettement augmenté dans la salive comme dans le sang. Son augmentation dans la salive, comme nous le verrons plus loin, est intéressante en ce sens qu'elle permet de dépister une uricémie, qui pourra, par la suite, être contrôlée par un examen du sang. L'azote des acides aminés est aussi variable chez le sujet pathologique que chez le sujet sain et il n'est pas possible d'établir une relation entre les lésions présentées par les sujets et la quantité d'azote aminé salivaire. Il est possible que le régime joue un rôle.

Chez le sujet pathologique en état de rétention azotée :

Diagnostic	SANG				SALIVE						
	NRT	NI	NAU	NH	NH	NX+NH ₃	NX	NNH ₃	NAU	N ₁ A	NRT
1. Urinaire.....	528	»	46	440	268	262	160	402	11	66	395
2. Emphysème...	384	»	»	294	280	283	174	109	»	30	360
3. Néphrite....	»	»	49	303	440	390	160	330	14	48	650
4. Néphrite.....	»	»	47	493	207	223	120	408	12	24	390
5. Néphrite.....	»	»	33	372	330	340	190	150	30	0	»
6. Néphrite.....	»	»	13	400	350	335	200	135	14	0	»
7. Néphrite.....	»	»	44	300	510	520	295	225	10	Traces	»
8. Néphrite.....	»	»	22	930	930	934	600	340	26	Traces	»
9. Goutte.....	»	»	25	565	535	525	210	345	16	60	»
10. Néphrite.....	»	»	20	520	470	485	225	260	14	60	»
11. Néphrite.....	»	»	27	1.935	2.580	2.565	1.980	585	21	210	»
12. Néphrite....	»	»	35	2.000	2.226	2.220	1.800	420	20	240	»
13. Néphrite....	»	»	56	2.190	2.200	2.190	1.900	290	24	»	»
14. Néphrite.....	»	»	62	2.000	2.020	2.010	1.830	180	40	50	»
15. Néph. toxique.	660	125	16	535	484	480	150	330	11	55	1.110
16. Néph. toxique.	»	»	15	690	716	720	300	420	13	105	1.100
17. Néph. toxique.	»	»	32	1.084	1.037	1.030	430	600	18	180	»
18. Néph. toxique.	4.600	377	20	1.223	1.032	1.030	370	660	10	60	1.475
19. Néph. toxique.	»	»	27	1.421	1.239	1.225	400	825	16	0	»
20. Néph. toxique.	»	»	37	1.464	1.048	1.042	380	562	18	60	1.425
21. Néph. toxique.	1.860	460	35	1.400	1.398	1.380	900	480	23	»	1.755
22. Néph. toxique.	»	»	30	1.276	1.485	1.480	820	660	27	»	1.890
23. Néph. toxique.	»	»	32	1.048	1.480	»	»	»	24	»	»
24. Néph. toxique.	1.080	372	15	708	944	940	550	390	20	150	1.500
25. Néph. toxique.	600	125	18	475	522	535	300	235	21	90	825
26. Néph. toxique.	534	244	17	290	295	290	115	175	16	»	570
27. Néph. toxique.	270	124	6	146	204	211	100	111	8	»	405

Nous avons déjà vu que, chez le sujet sain (1^{er} tableau), l'azote hypobromite de la salive était toujours notablement plus bas que l'azote hypobromite du sang; que chez des malades divers en état de rétention azotée légère ou bien sans rétention azotée (tableau 2), l'azote hypobromite salivaire se rapproche de l'azote hypobromite du sang et tend à l'égaliser dans certains cas. Le tableau ci-dessus, dans lequel on trouvera la formule azotée non protéique de la salive de malades en état de rétention azotée, montre, non seulement que l'azote hypobromite de la salive tend à égaler l'azote hypobromite du sang, mais encore qu'il peut le dépasser d'une façon assez notable. Fait plus curieux encore, dans le cas n° 11 nous voyons l'azote urée xanthidrol salivaire dépasser l'azote uréique du sang; il y a donc eu concentration vraie, car ici ce n'est pas de l'azote ammoniacal pouvant provenir de corps autres que l'urée sanguine (protéines, azote indéterminé, azote aminé) qui est responsable de l'élévation du chiffre de l'azote hypobromite. Ce fait très important nous explique que dans certains états pathologiques la glande salivaire a un pouvoir de concentration, pouvoir qui a été déjà signalé par Binet et Marek chez le chien normal et en état de rétention azotée après l'action de la pilocarpine.

Comment expliquer la concentration ? S'agit-il d'un ralentissement du courant circulatoire ayant pour effet la sécrétion d'une salive moins riche en eau, ou d'une concentration de la salive au niveau de la bouche, par réabsorption ou par évaporation d'eau ? Ces explications ne sont que des hypothèses. Il est possible encore que le pouvoir de concentration représente un processus de défense, mais nous ne le croyons pas, car la différence entre l'urée salivaire et l'urée sanguine est vraiment trop minime pour admettre la participation des glandes salivaires à l'élimination de l'urée. Ayant remarqué que les salives les plus concentrées étaient sécrétées par les sujets ayant la bouche sèche, il nous semble que l'hypothèse de la réabsorption d'eau au niveau de la bouche est actuellement la plus acceptable.

Au cours de nos recherches, nous nous étions demandé si les salives hyperconcentrées n'étaient pas simplement des salives ayant subi un processus de fermentation, processus favorisé par la lenteur de la salivation qui augmenterait la teneur de ces salives en corps azotés non protéiques et en particulier en ammoniacque, car, en fait, ce sont les salives des sujets à salivation difficile qui contiennent le plus d'ammoniacque. Mais nous voyons dans le tableau ci-dessus que la salive n° 11 contient plus d'urée (xanthydrol) que le sang prélevé au même moment et que la salive n° 7 contient autant d'urée (xanthydrol) que le sang; de telle sorte que l'ammoniacque présente dans ces deux salives est en quelque sorte en supplément. Il faut donc admettre une concentration vraie portant sur l'urée xanthydrol. Nous verrons d'ailleurs plus loin que certaines salives concentrées contiennent plus d'acide urique que le sang.

En ce qui concerne le pourquoi de la concentration de l'ammoniacque, il est difficile de répondre. Il semble que la formation d'ammoniacque dépend beaucoup plus d'un facteur personnel que d'un ralentissement simple de la sécrétion salivaire. Dans les salives à forte concentration azotée (salives n°s 11, 12, 13, 14, 21, 7, 8), l'ammoniacque oscille entre le dixième et le quart de l'azote hypobromite; elle est donc relativement peu augmentée dans les cas de rétention azotée. Ce fait curieux mérite d'autant plus d'être signalé que, si l'on se rapporte à l'observation V (cas de néphrite grave avec forte rétention azotée), nous voyons d'après le tableau que l'ammoniacque diminue d'une façon progressive, alors que l'urée reste au même taux dans le sang et dans la salive.

Nous en serions resté à ces constatations si nous n'avions eu l'occasion d'étudier une malade, du service du Professeur Mauriac, dont nous avons déjà parlé à la page 65. Dans ce cas de néphrite par intoxication (cyanure de mercure) nous avons observé deux faits importants en étudiant comparativement les courbes de l'azote hypobromite du sang et de la salive, les courbes de l'azote ammoniacal et de l'azote xanthydrol et la courbe de la diurèse.

Le premier fait est le suivant : d'après sa teneur en azote hypobromite, la salive se concentre au moment où la diurèse s'établit et reste plus concentrée que le sang jusqu'au retour de l'azotémie à la normale.

Le deuxième fait est relatif aux variations de l'ammoniaque : au début, l'azote ammoniacal est en quantité plus forte que l'azote de l'urée salivaire, puis, au moment où s'établit la diurèse, l'azote uréique et l'azote ammoniacal tendent à devenir égaux (croisement des courbes, graphique p. 68), enfin, la diurèse étant établie, l'azote uréique l'emporte nettement sur l'azote ammoniacal en même temps que la salive se concentre. Il ne semble donc pas que ce soit la formation d'ammoniaque, en excès, qui augmente la concentration azotée de la salive. Nous avons déjà signalé que l'azote hypobromite salivaire ne commence à baisser que cinq jours après l'azote hypobromite du sang; on doit voir dans ce fait autre chose qu'un simple passage de l'urée sanguine à travers la glande avec transformation partielle en ammoniaque. Dans le cas de l'observation II, au début de la maladie l'azote ammoniacal s'élevait à 330 mg., l'azote uréique à 160 mg., et l'azote hypobromite était supérieur à celui du sang, alors que, après guérison, l'azote ammoniacal baissait à 108 mg., l'azote uréique à 120 mg. et l'azote hypobromite salivaire devenait égal à l'azote hypobromite du sang. Le malade a parfaitement guéri. Si nous comparons ces valeurs à celles obtenues dans les cas de néphrite grave terminée par la mort (obs. n° IV, V), nous voyons que, dans ces cas, l'urée, contrairement à ce qui précède, a toujours été en plus grande proportion que l'azote ammoniacal. Il semble donc que la présence d'une très forte quantité d'ammoniaque dans la salive est un bon élément de pronostic au début des rétentions azotées et que sa baisse coïncide avec la guérison et le retour à la normale de l'azotémie.

L'acide urique se comporte comme l'azote hypobromite dont il suit à peu près les variations. Quand la salive se concentre, le taux de l'acide urique augmente, au point que,

dans certains cas, l'acide urique salivaire peut devenir supérieur à celui du sang.

Nous avons observé que, à la période terminale des néphrites, l'acide urique de la salive, comme celui du sang, augmente, alors que l'urée pouvait rester à un taux constant, faisant croire même à une amélioration de la maladie. Il résulte de l'ensemble de nos observations que l'acide urique salivaire suit bien les variations de celui du sang et que le chiffre de l'acide urique de la salive multiplié par 1,5 donne approximativement celui du sang. On peut donc dépister les états d'hyperuricémie par l'étude de l'acide urique salivaire, étude qui devra être contrôlée de temps en temps par un dosage de l'acide urique du sang.

L'azote aminé semble fortement augmenté dans certains cas de néphrite, mais ce n'est pas la règle, car il n'est pas rare de trouver des malades en état de forte rétention azotée, dont la salive ne contient pas d'azote aminé. Nous avons déjà signalé l'absence d'azote aminé dans la salive de quelques sujets sains. Nous pouvons citer, en particulier, le cas curieux d'un enfant (Observation VIII), dont la salive, examinée trente fois en l'espace de deux mois, n'a jamais contenu de traces d'acides aminés.

Dans les cas de rétention azotée forte, l'azote indéterminé de la salive est augmenté en plus forte proportion que dans le sang, mais il ne nous est pas possible d'en tirer une conclusion.

VIII

ETUDE EXPERIMENTALE

A. — Chez le chien.

Nos recherches ont été faites sur le chien et ont surtout pour but de déterminer l'origine de l'ammoniaque salivaire. Elles n'ont pas été poursuivies parce que nous nous sommes rapidement aperçu que la salive du chien ne contient que des traces d'ammoniaque. Ce fait avait déjà été démontré par Vladesco et Popesco. Si nous examinons, en effet, une des expériences de ces auteurs, nous voyons que pour 94 mg. d'azote hypobromite par litre de salive, ils ont trouvé 76 mg. d'azote uréique et seulement 5 mg. d'azote ammoniacal. Chez le chat, chez le renard et chez le cheval, il en a été de même. Plus tard, Vladesco et Popesco ont obtenu les mêmes résultats, pour ces divers animaux, après excitation de la corde du tympan ou après injection de pilocarpine.

Léon Binet et J. Marek ont étudié la salive du chien au point de vue de sa teneur en urée (xanthydrol), ils ont montré que le taux de l'urée salivaire s'élève au fur et à mesure que diminue le flot salivaire provoqué par l'injection de pilocarpine chez le chien normal comme chez le chien porteur d'une lésion rénale, en état de rétention azotée. Ils ont conclu que les glandes salivaires, sous l'influence de la pilocarpine, possèdent le pouvoir de concentrer l'urée salivaire. Voici quelques-uns de leurs résultats.

1. *Chien normal.*

	Aussitôt après la pilocarpine	1 heure après	2 heures après
Urée sang...	0 gr. 200	0 gr. 200	0 gr. 307
Urée salive...	0 gr. 103	0 gr. 400	0 gr. 534

2. *Chien azotémique.*

Urée sang...	3 gr. 086	3 gr. 400	3 gr. 114
Urée salive...	2 gr. 083	2 gr. 142	3 gr. 458

La seconde partie de leur travail a montré, en outre, que, chez le chien azotémique, la courbe de l'urée salivaire est parallèle à celle de l'urée sanguine.

Les chiens dont nous avons étudié la salive ont été anesthésiés au chloralose et préparés pour obtenir la salive sous-maxillaire par cathétérisme du canal de Warthon. Les premiers échantillons de salive ont été obtenus par excitation de la corde du tympan, les autres après injection de pilocarpine. La salive a été recueillie aussi aseptiquement que possible dans des récipients contenant quelques cristaux d'acide trichloracétique. Le sang a été prélevé à la carotide et rendu incoagulable par l'addition d'oxalate de potasse. Nous avons pu ainsi suivre très exactement, pendant un temps assez long, les variations des divers composés azotés de la salive sous-maxillaire, de la salive mixte buccale et du sang. Voici nos résultats :

Chien I.

	1 heure N (hypobr.)	2 heures N (NH ₃) N (hyp.)	3 heures N (NH ₃) N (hyp.)	4 heures N (NH ₃) N (hyp.)
Salive buccale..	»	20 525	» 515	» »
Salive s.-max..	425 mg.	3 570	» »	0 810
Sang.....	515 mg.	» »	» »	» 900

Chien II.

	Avant anesthésie N urée	Après anesthésie et avant pilocarpine		
		N (NH ₃)	N (NH ₃)	N (hypobr.)
Salive sous-max. .	»	0	0	240 mg.
Sang	290 mg.	»	»	»

Chien II.

Après anesthésie et injection de pilocarpine.

	1 heure après		2 heures après		4 heures après	
	N (NH ₃)	N (hyp.)	N (NH ₃)	N (hypobr.)	N (NH ₃)	N (hypo.)
Salive buccale..	0	155	0	140	10	250
Salive s.-max...	0	150	0	150	0	240
Sang	»	295	»	325	»	370

De ces expériences il ressort :

1° Que, d'accord avec L. Binet et J. Marek, l'urée augmente dans la salive après l'influence de la pilocarpine, et augmente aussi dans le sang, mais dans une proportion beaucoup moindre;

2° Que la salive sous-maxillaire (chien II) ne contient pas d'ammoniaque, ou seulement à l'état de trace; qu'il n'en est pas tout à fait de même pour la salive mixte buccale du chien, dont la teneur en ammoniaque peut atteindre par litre 10 à 15 mg., ammoniaque qui pouvait préexister, en partie tout au moins, dans la bouche du chien, malgré un nettoyage préalable. Nous ajouterons que l'acide urique n'a été trouvé qu'en très petite quantité dans les salives du chien I (4 à 7 mg. par litre pour les salives buccales) et en quantité encore plus faible (1 à 3 mg.) pour le chien II. Si l'on considère que le sang du chien ne contient que très peu d'acide urique, cet animal excréant surtout sous forme d'allantoïne les déchets azotés provenant du métabolisme des nucléoprotéides, on s'explique bien les chiffres bas d'acide urique. Il est possible que la quantité plus forte d'acide urique trouvée dans la salive du chien I est due au fait que l'animal était spontanément en état d'azotémie.

Signalons enfin que toutes les salives examinées ne contenaient pas d'acides aminés, même à l'état de trace.

En résumé, au point de vue chimique, la salive du chien n'est comparable à la salive humaine qu'en ce qui concerne l'urée vraie titrable au xanthidrol; elle en diffère par l'absence d'ammoniaque, d'acides aminés, par la faible teneur en acide urique et par sa viscosité particulière. Nous avons

espéré pouvoir étudier expérimentalement les variations de l'ammoniaque salivaire chez le chien, afin de préciser nos connaissances sur l'origine et le mode de formation de ce corps, mais, après avoir constaté la différence de composition de la salive du chien par rapport à celle de l'homme, nous n'avons pas poursuivi nos recherches.

B. — Etude des variations des corps azotés non protéiques de la salive humaine.

a) *In vivo*.

1° VARIATION DANS LE TEMPS.

Nous avons cherché à déterminer s'il n'y avait pas de variations dans la composition de la salive mixte, recueillie par prélèvements successifs, pendant un temps assez long, et sans l'aide d'aucun excitant. Pour cela, nous avons prélevé successivement dans des verres (au préalable numérotés et contenant quelques cristaux d'acide trichloracétique), plusieurs échantillons de salive, émise par le même sujet pendant une heure et demie environ. Durant le temps de la récolte, nous nous sommes assuré, par des prises de sang, que l'urée sanguine restait à un taux constant. Voici quelques résultats exprimés en mg. d'azote par litre :

Sujet M.	Sang 8 h.	Salive 8 h.	Salive 8 h. 1/4	Salive 8 h. 1/2	Sang 8 h. 1/2
Volume.....	»	10 cc.	13 cc.	10 cc.	»
NRT.....	»	223	230	210	»
N hyp.....	150	131	131	131	150
N NH ₃	»	25	25	25	»
N xanthy....	»	103	107	100	»
N A uriq.....	»	20	15	18	»

Sujet F.	Sang 8 h.	Salive 8 h.	Salive 8 h. 20	Salive 8 h. 40	Sang 8 h. 40
Volume.....	»	10 cc.	12 cc.	13 cc.	»
N hyp.....	395	360	350	350	395
N A uriq.....	45	27	27	27	45
N NH ₃	»	210	210	205	»
N xanthy....	»	140	140	145	»

De cette étude, il ressort nettement que, au cours de la salivation normale, les corps azotés non protéiques de la salive sont sécrétés à des taux constants, autrement dit que la formule azotée non protéique de la salive ne varie pas au cours de la salivation. Le fait est important, car il est évident que si les corps azotés de la salive étaient variables pendant le temps de salivation, il serait difficile d'en tirer des conclusions au point de vue de la rétention de l'urée ou de l'acide urique dans l'organisme. Une autre remarque peut être faite, qui ne manque pas d'intérêt, à savoir que l'ammoniaque salivaire reste toujours dans la même proportion au cours d'une sécrétion prolongée. Si la formation d'ammoniaque était la conséquence d'un processus microbien au niveau de la bouche, il semble bien que les premiers jets de salive auraient vite fait d'entraîner l'ammoniaque, de telle sorte que le pourcentage de l'ammoniaque baisserait au cours de la récolte, jusqu'à devenir nul. Or il n'en est pas ainsi; sur ce point nos recherches ne concordent pas avec celles de Hensch et Aldrich, qui n'avaient trouvé à un taux constant, au cours de la salivation, que l'azote combiné qui correspond à l'azote hypobromite. D'après ces auteurs, l'ammoniaque diminuerait peu à peu, sans toutefois baisser beaucoup; l'urée, au contraire, augmenterait et il s'établirait entre l'urée et l'ammoniaque une sorte de balancement qui maintiendrait l'azote combiné à un taux constant. Quant à l'acide urique et à l'azote indéterminé, il n'existe, à notre connaissance, aucun travail sur leurs variations pendant la salivation; elles sont minimales ou nulles d'après nos recherches (voir tableau).

En résumé, la composition azotée non protéique de la salive ne varie pas au cours d'une salivation prolongée, lorsque le sang, de son côté, ne subit aucune variation. La détermination de l'azote hypobromite contenu dans des salives recueillies, de deux heures en deux heures, nous a donné les résultats suivants chez un azotémique (mg. d'azote hypobromite par litre).

	8 h.	10 h.	12 h.	14 h.
N hypobr....	375	390	345	360

On remarquera l'existence de petites oscillations dont il est difficile de fixer l'origine (alimentation, temps), mais ces oscillations sont minimales, la variation maxima étant de l'ordre de 12 p. 100.

2° VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE DE L'INGESTION D'URÉE.

En 1928, Bergmann et Barg, et Gossmann ont étudié l'influence de l'ingestion d'urée chez le sujet sain et chez le malade, et en ont déduit une épreuve pour l'étude de la fonction rénale. Bergmann et Barg ont fait ingérer 20 grammes d'urée et ont constaté qu'il faut environ quatre heures au sujet sain pour que son chiffre d'urée salivaire revienne à un chiffre voisin de la normale. D'après Gossmann, il faut six heures; et l'urée sanguine serait peu modifiée au cours de l'épreuve, l'augmentation atteignant à peine quelques centigrammes. Bergmann et Barg ont observé une augmentation parallèle de l'urée dans le sang et dans la salive. Gossmann a constaté que l'ingestion de 77 grammes de « plasmon » qui correspond à l'ingestion de 20 grammes d'urée est sans influence sur le taux de l'urée sanguine et de l'urée salivaire.

Nous avons ingéré nous-mêmes 20 grammes d'urée à jeun; les résultats obtenus (exprimés en mg. d'azote hypobromite) ont été les suivants :

	Avant l'ingestion	1/2 h. après	1 h. après	1 g. 1/2 après	2 h. après	3 h. après	4 h. après	8 h. après
Salive....	150	190	240	240	250	265	260	195
Sang.....	190	»	»	»	»	»	»	»

Nos résultats sont comparables à ceux de Gossmann pour le sujet sain. Chez les azotémiques, cet auteur a trouvé en outre que, après ingestion d'urée, le chiffre d'urée salivaire augmentait beaucoup plus rapidement que chez le sujet sain et atteignait un chiffre comparativement plus élevé, et que le retour au taux normal de l'urée salivaire se faisait plus lente-

ment (au moins en vingt-quatre heures). Il semble donc que l'épreuve d'ingestion d'urée peut donner des renseignements précieux sur la fonction rénale. Nous aurions désiré poursuivre des recherches dans ce sens, mais, limité par le temps, nous n'avons pas encore assez de documents pour émettre une opinion sur la valeur clinique de cette épreuve.

3° VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE DE LA PILOCARPINE.

D'après Hench et Aldrich, l'administration de pilocarpine modifie peu le taux de l'azote combiné [$N(NH^3) + N$ urée (uréase)] de la salive, quoique celle-ci soit un peu plus aqueuse. Voici les résultats obtenus par ces auteurs (tableau IV de leur mémoire). La dose de pilocarpine utilisée n'a pas été donnée.

Temps	Volume de la salive recueillie	N combiné en mgr. par litre
5'	10	78
10'	20	65
20'	32	75
40'	60	72
60'	65	77

Chez une malade atteinte de glomérulo-néphrite, nous avons obtenu les résultats suivants exprimée en mg. d'azote hypobromite par litre de salive.

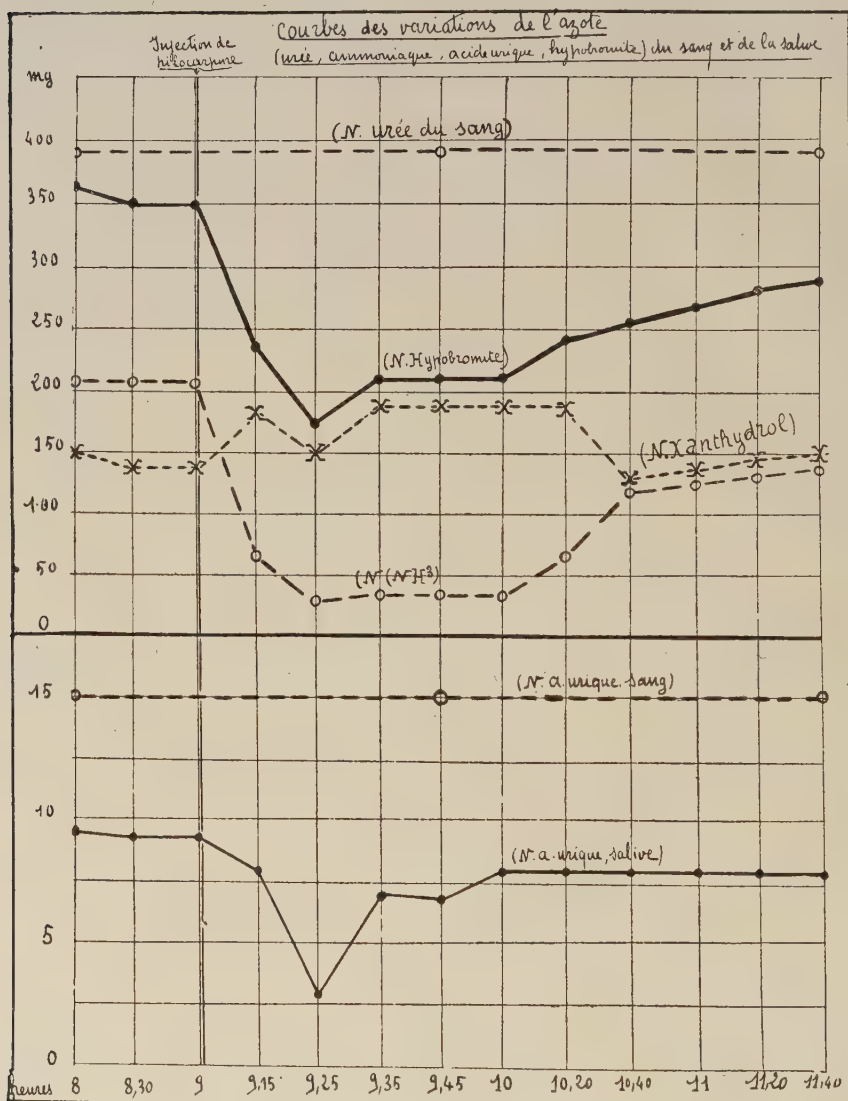
a. Injection de 3 milligrammes de pilocarpine :

	Avant	Pendant l'heure qui suit	1 h. après
N hypob.....	370	345	370
N (NH^3).....	160	175	90
N (NH_2).....	0	40	80

β. Injection de 6 milligrammes :

	Avant 9h	9h15	9h25	9h35	9h45	10h	10h20	10h30	11h	11h20
Volume.....	12 cc.	15 cc.	20 cc.	15 cc.	20 cc.	30 cc.	20 cc.	15 cc.	12 cc.	12 cc.
N. hypob....	350	246	169	226	226	246	246	254	270	282
N. (NH^3)	210	66	35	40	40	45	66	120	135	135
N. X.....	140	180	164	186	186	181	180	134	135	149
N. (NH_2).....	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N. (A. uriq.).	9	8	3	7	6,5	8	8	8	8	8

Les courbes ci-dessous traduisent l'évolution, dans le temps, des principaux corps azotés non protéiques de la salive obtenus après l'injection de 6 mg. de pilocarpine.



Alors qu'après injection d'une faible dose de pilocarpine (3 mg.), la sécrétion salivaire fut peu activée, et que, d'autre part, l'azote hypobromite de la salive sécrétée, correspondant

à l'azote combiné de Hensch et Aldrich, s'est abaissé faiblement (de 370 à 345 mg.), il n'en a pas été de même après injection d'une dose double (6 mg.) de pilocarpine.

Pour la dose forte, en effet, la sialorrhée fut considérable et s'est accompagnée d'une sudation très intense qui manquait après l'injection de 3 mg. La sialorrhée s'est établie quelques minutes à peine après l'injection intra-musculaire et a duré plusieurs heures. Au point de vue chimique, les corps azotés non protéiques de la salive ont subi d'importantes modifications.

1° L'azote hypobromite a baissé fortement et rapidement, atteignant le taux minimum (160 mg.) un quart d'heure environ après l'injection, puis il s'est relevé lentement et d'une façon progressive sans retrouver toutefois, deux heures et demie après l'injection, sa valeur primitive.

2° La chute brusque de l'ammoniaqué (de 200 à 35 mg.) explique la baisse de l'azote hypobromite, car, dans une large mesure, la chute des courbes de $N(NH^3)$ et de N (hypobromite) a évolué parallèlement. Malgré la vitesse très augmentée de la sécrétion salivaire entraînant une sorte de lavage de la cavité buccale, l'ammoniaque n'a pas disparu totalement de la salive. Pendant la première heure après l'injection, en effet, son taux est resté bas et constant (40 mg.) (plateau de la courbe); pendant la deuxième et troisième heure, l'ammoniaque augmente, la courbe se relève et tend à atteindre le niveau primitif. L'azote ammoniacal qui, au début, formait environ 60 p. 100 de l'azote hypobromite, est tombé à 20 p. 100, et remonte ensuite lentement, représentant à la fin de l'expérience encore 50 p. 100 de l'azote hypobromite.

3° L'évolution de la courbe de l'azote urée (xanthidrol) a été très différente de celle de N (NH^3). Pendant la première partie de la phase d'hypersécrétion, la courbe de l'urée s'est élevée au-dessus du niveau primitif, alors que la courbe de l'azote ammoniacal baissait fortement et ce n'est qu'après un temps assez long (1 h. 40') que les deux courbes se sont

rapprochées et sont devenues parallèles. L'urée salivaire augmente donc un peu, aussitôt après l'injection de pilocarpine, et tout se passe comme si les glandes salivaires, plus fortement irriguées, laissaient diffuser l'urée du sang sans avoir le temps d'opérer sa transformation en ammoniacque. Toutefois, on remarquera que, malgré la vitesse très grande du débit salivaire, une partie de l'urée a eu encore le temps d'être transformée en ammoniacque, puisque l'ammoniacque n'est pas tombée à zéro.

4° Le taux de l'acide urique ne baisse qu'au début, c'est-à-dire au moment du premier jet de salive, sous l'action de la pilocarpine, il remonte ensuite, en effet, très vite et proportionnellement plus vite que l'azote hypobromite dont il suit d'assez près les variations (voir la courbe). Sa constance est remarquable dans la dernière phase de la sécrétion, alors qu'il est revenu à un taux voisin de son taux primitif.

5° Pendant les trois heures de l'expérience, l'urée et l'acide urique du sang sont restés à un taux constant, ce qui prouve le peu d'influence de l'hypersécrétion salivaire, même accompagnée de sécrétion sudorale, sur la composition du sang. La perte d'eau en abondance par la salive et la sueur, l'élimination de l'acide urique, de l'urée par ces émonctoires, n'ayant pu modifier la teneur du sang en azote non protéique, il s'ensuit que le rôle des glandes salivaires dans l'élimination de l'urée et de l'acide urique ne peut être qu'accessoire, contrairement à l'opinion de Hensch et Aldrich.

6° Trois heures après l'injection de pilocarpine, nous n'avons pas vu apparaître chez l'homme le phénomène de la concentration de la salive, qui est très net chez le chien. Il est probable que la concentration de la salive n'apparaît qu'après injection d'une dose plus forte de pilocarpine que celle que nous avons injectée (6 mg.). Mais, comme des accidents peuvent se produire lorsqu'on injecte à l'homme plus de 6 mg., nous n'avons pas poussé plus avant nos recherches.

En résumé, nous estimons, contrairement à Hensch et Aldrich, que la pilocarpine a pour effet d'abaisser le taux

de l'azote combiné (ou de l'azote hypobromite) d'une façon très notable, presque de moitié, et que cette chute est provoquée essentiellement par la diminution de l'ammoniaque salivaire, l'urée vraie (xanthidrol) augmentant au cours de l'hypersalivation. L'acide urique baisse immédiatement après l'injection, mais ne tarde pas à augmenter et à revenir à son niveau primitif.

4° VARIATIONS SOUS L'INFLUENCE DE L'INSULINE.

Sur les conseils de M. le Professeur Mauriac, nous avons étudié les variations de l'urée salivaire à la suite d'une injection d'insuline. Nos recherches ont été faites sur le sujet sain et sur deux malades en état de rétention azotée. Dans tous ces cas, pour une dose d'insuline correspondant à 20 unités cliniques, nous n'avons saisi aucune modification notable de la teneur de la salive en corps azotés non protéiques, les variations constatées restant dans les limites physiologiques. C'est ainsi, par exemple, que pour Mme X..., nous avons trouvé :

	Avant injection	1 heure après	2 heures	3 heures
N hypobromite	—	—	—	—
p. 1.000 cc...	385 mg.	395 mg.	365 mg.	375 mg.

Ces variations constatées en plus ou en moins sont comparables à celles déjà signalées pour des prélèvements de salive effectués de deux heures en deux heures chez un sujet sain et n'ayant pris aucun médicament.

*
**

b) *In vitro*.

INFLUENCE DE LA FERMENTATION.

Quelques auteurs ont laissé fermenter des salives, à l'air libre ou à l'étuve, pendant un temps plus ou moins long, et ont étudié les modifications chimiques consécutives à la fer-

mentation. D'après Hensch et Aldrich l'urée vraie disparaît, en partie ou en totalité, par suite de sa transformation en ammoniacque, de telle sorte que l'azote combiné $[N(NH^3)]$ préformé + $N(NH^3)$ provenant de l'urée vraie par l'action de l'uréase] reste constant.

Updegraff et Lewiss ont noté de même la transformation en ammoniacque de l'urée salivaire et de l'urée ajoutée, en quantité connue, à la salive venant d'être émise, lorsque celle-ci est portée à l'étuve sans antiseptique, la transformation variant de 35 à 80 p. 100 suivant les cas. A ce point de vue, leurs résultats s'accordent bien avec ceux de Hensch et Aldrich, mais ils en diffèrent en ce sens que ces auteurs ont constaté en outre, au cours de l'altération spontanée de la salive, une augmentation de l'azote non protéique total et de l'azote combiné. Ils ont signalé aussi que l'addition de chloroforme à la salive venant d'être émise arrêta la transformation de l'urée en ammoniacque, mais qu'elle n'empêchait pas l'azote non protéique total de s'accroître. Les travaux de Severing, de Hensch et Aldrich laissent supposer que, *in vivo* comme *in vitro*, l'urée se transforme en ammoniacque au niveau de la bouche par un processus bactérien. Nous verrons à propos de l'étude de la formation de l'ammoniacque que nous ne partageons pas cette opinion.

Nos recherches ont été conduites comme celles des auteurs précédents. La salive a été laissée à l'air libre ou à l'étuve à 37° pendant un temps déterminé (24 à 36 heures). Un échantillon témoin de salive a été traité immédiatement après la récolte par l'acide trichloracétique et a servi de terme de comparaison. Voici nos résultats :

	I. Sujet sain.					
	N RT	NH	N(NH ³)	NX	N(NH ²)	N indét.
Aussitôt après l'émission.	300	144	84	60	24	132
Après séjour de 36 heures						
à l'air libre.....	312	170	127	24	30	112
Différence.....	+ 12	+ 26	+ 73	- 36	+ 6	- 20

II. Sujet en état de rétention azotée.

	NRT	NH	N(NH ³)	NX	N(ac. ur.)	N(NH ²)	N indéterminé
Aussitôt après l'émission.	712	480	215	260	15	0	232
Après séjour de 24 heures							
à l'étuve à 37°	990	815	705	80	4	150	15
Différence	+ 278	+ 335	+ 490	— 180	— 11	+ 150	— 217

De l'examen de ces résultats il ressort que, après fermentation :

1° L'urée (xanthidrol) disparaît dans la proportion d'environ 2/3 et qu'il en est de même pour l'acide urique;

2° L'azote indéterminé est fortement diminué; dans le cas II il a disparu presque complètement (15 mg. au lieu de 232); dans le cas I, sa diminution a été bien moindre;

3° L'azote ammoniacal est fortement augmenté, surtout dans le cas II où son chiffre est triplé (la plus-value atteignant 490 mg.).

L'augmentation peut s'expliquer par la transformation en ammoniacque : a) de l'urée qui a fourni 180 mg. d'azote; b) des corps azotés indéterminés : 217 mg.; c) de l'acide urique : 11 mg. (total 408 mg.). Mais il reste 82 mg. d'azote ammoniacal dont l'origine reste indéterminée. Quoi qu'il en soit, l'origine de l'ammoniacque formé au cours de la fermentation de la salive est multiple : urée, acide urique, azote indéterminé et peut-être protéines dégradées;

4° L'azote hypobromite (qui correspond à l'azote combiné de Hensch et Aldrich) est lui aussi augmenté dans les deux cas. Mais comme l'augmentation a dépassé nettement la valeur correspondant à la transformation en ammoniacque de l'urée (xanthidrol), il faut admettre que d'autres substances que l'urée forment de l'ammoniacque *in vitro*, contrairement à l'opinion des auteurs américains (Hensch et Aldrich);

5° L'augmentation de l'azote restant total paraît avoir une double origine : la plus-value d'azote ammoniacque et celle d'azote aminé, ces deux corps provenant eux-mêmes de la protéolyse des albumines de la salive sous l'action des bac-

téries. Dans le cas II, la formation d'acides aminés a été assez forte (+ 110 mg.);

6° Les acides aminés existant dans la salive au moment de son émission peuvent être dégradés avec libération d'ammoniaque, mais, au cours de la fermentation, d'autres acides aminés se forment à partir des protéines, de telle sorte que, finalement, on constate une plus-value. Leur néoformation est due vraisemblablement à la digestion des albumines par fermentation bactérienne.

Nous signalerons enfin que la salive 2 avait, après fermentation, une forte odeur putride qui a persisté malgré l'addition de l'acide trichloracétique et que le filtrat de cette salive présentait une coloration rosée presque violacée.

En résumé, quand une salive est laissée sans antiseptique, sa composition est considérablement modifiée sous l'action des micro-organismes. L'urée, l'acide urique, certains corps azotés non protéiques encore indéterminés et les protéines sont dégradés et donnent naissance à de l'ammoniaque et à des acides aminés. Il est donc indispensable, pour établir correctement la formule azotée de la salive, de recevoir cette dernière directement sur acide trichloracétique au moment même de son émission.

IX

ORIGINE ET MECANISME DE FORMATION DE L'AMMONIAQUE SALIVAIRE

Au cours de ce travail, nous avons déjà fait connaître les opinions de quelques auteurs sur ce problème, qui ne manque pas d'intérêt au point de vue physiologique et qui est loin d'être résolu. Plusieurs théories ont été soutenues, qu'il nous suffira de rappeler.

D'après Hench et Aldrich, Severing, Updegraff et Lewis, l'ammoniaque salivaire se formerait dans la cavité buccale sous l'action de micro-organismes. Il s'agirait en quelque sorte d'une fermentation, analogue à celle qui s'effectue, plus intense, lorsque la salive émise est abandonnée à elle-même. Cette théorie contient peut-être une part de vérité, mais elle se heurte à plusieurs objections. Si elle était exacte, en effet, la teneur en ammoniaque de la salive devrait être maxima au début de la salivation et diminuer ensuite progressivement pour tomber à zéro, lorsque le flot salivaire est abondant, après injection de pilocarpine par exemple. Nous avons vu que, chez l'homme, il n'en est pas ainsi, et que si la teneur de l'ammoniaque baisse notablement au cours de la salivation, son taux reste encore assez élevé et à peu près constant. On ne constate pas, d'autre part, des variations considérables, dans la teneur en ammoniaque de la salive humaine normale, en rapport avec la dentition et la propreté de la bouche. On n'augmente pas sensiblement la teneur en ammoniaque de la salive en conservant celle-ci pendant quelques minutes dans la bouche avant de la rejeter, et inversement on ne diminue que très peu l'ammoniaque

salivaire en demandant au sujet de se laver la bouche avant de saliver. Enfin, dans le même ordre d'idées, nous rappellerons que la salive buccale du chien contient peu ou pas d'ammoniaque.

Si l'ammoniaque salivaire ne se forme pas, ou ne se forme qu'en très faible part, dans la salive buccale, il faut admettre son origine glandulaire. Vladesco et Popesco ont avancé une théorie séduisante basée sur une analogie possible entre le fonctionnement rénal et le fonctionnement des glandes salivaires.

On sait depuis Nash et Benedict que le rein de l'homme et des carnivores sécrète de l'ammoniaque qui intervient dans la régulation de l'équilibre acide-base en épargnant la réserve d'alcali du sang. Dans les cas d'acidose, en effet, les acides organiques en circulation dans le sang sous forme de sels sodiques (lactate Na, β -oxybutyrate Na, etc.) apparaissent dans l'urine en partie à l'état libre et en partie à l'état de sels d'ammonium. L'action rénale peut être schématiquement représentée par la formule :



La question s'est donc posée de savoir si la présence constante d'ammoniaque dans la salive humaine ne serait pas la conséquence d'une sécrétion par les glandes salivaires en vue du maintien de l'équilibre acide base. Les faits que nous avons observés ne sont pas en faveur de cette théorie. Nous avons eu, en effet, l'occasion d'étudier la salive d'une malade (observation n° VII) et nous avons vu que, avec une réserve alcaline de 40 volumes et une quantité d'ammoniaque supérieure à 1 gramme dans les urines, la quantité d'ammoniaque salivaire n'était pas modifiée. Ainsi donc, il n'existe dans cette observation aucun parallélisme entre l'ammoniaque salivaire et l'ammoniaque urinaire.

On peut se demander aussi si l'ammoniaque salivaire ne serait pas le témoin du travail des glandes salivaires au même titre que l'ammoniaque formée au cours du travail muscu-

laire. L'ammoniogénèse musculaire a été étudiée spécialement par J. K. Parnas, qui a fait un excellent exposé de la question, à la réunion plénière de la Société de biologie (17-18 mai 1929). J. K. Parnas a observé la formation de l'ammoniaque dans le muscle strié, lorsque celui-ci est broyé (ammoniogénèse traumatique) ou lorsqu'il se contracte en l'absence d'oxygène. Dans les deux cas, l'ammoniaque formée provient de la désamination d'une nucléotide pentosique de l'adénine (découvert par Hoffman, 1923), qui se transforme en acide inosique, c'est-à-dire en nucléotide de l'hypoxanthine. Une autre source d'ammoniaque entre en jeu au cours des contractions qui se font en milieu oxygéné, sans amener la fatigue. Dans ces conditions, en effet, il n'y a pas désamination du composé adénique; il se fait, au contraire, une resynthèse du nucléotide pentosique de l'adénine à partir de ces constituants. Il faut alors admettre que l'ammoniaque formée en anaérobiose a une origine différente de celle formée en aérobiose; et il est probable que des groupes aminogènes, provenant des acides aminés ou de leurs dérivés, sont responsables de la néoformation d'ammoniaque dans le muscle se contractant en milieu oxygéné.

Le métabolisme des glandes salivaires en activité a été si peu étudié et est encore si mal connu qu'on ne peut actuellement donner une réponse à la question posée. Nous avons observé cependant un fait troublant qui paraît contraire à la théorie suivant laquelle l'ammoniaque salivaire se forme au cours du travail des glandes salivaires. Si cette théorie était exacte, il semble, en effet, que la salive du chien, comme celle de l'homme, devrait contenir des sels ammoniacaux. Or, nous avons vu qu'il n'en était pas ainsi, la salive mixte du chien contenant peu ou pas d'ammoniaque, alors que celle de l'homme en contient beaucoup; il est cependant possible que chez le chien l'ammoniaque formée soit entraînée par le sang, alors que chez l'homme elle passe dans la sécrétion; ce n'est là qu'une hypothèse.

Il nous reste à examiner une dernière hypothèse suivant

laquelle l'ammoniaque salivaire proviendrait de l'ammoniaque du sang, les glandes salivaires possédant vis-à-vis de l'ammoniaque du sang un très fort pouvoir de sélection élective, de concentration et d'excrétion. L'étude comparée de la teneur en ammoniaque, du sang artériel et du sang veineux irriguant la glande, pourrait donner à ce point de vue des indications précieuses, mais l'expérience ne peut rien donner chez le chien dont la salive ne contient pas d'ammoniaque. D'autre part, signalons que les travaux les plus récents (Fontés et Yovanovitch, Henriques, Parnas) ont montré que le sang humain ne contient que des traces d'ammoniaque (0 mg. 11 à 0 mg. 32 p. 1.000) et que cette donnée nouvelle rend bien fragile l'hypothèse de la sélection élective de l'ammoniaque du sang par les glandes salivaires.

En résumé, après examen critique des diverses opinions sur le lieu et le mécanisme de formation de l'ammoniaque salivaire, il faut reconnaître que la question est très obscure et reste ouverte. A notre avis, l'ammoniaque de la salive mixte humaine ne provient que pour une faible partie de la cavité buccale et se forme pendant la sécrétion salivaire. Nous avons espéré avoir l'occasion d'analyser la salive parotidienne de l'homme, que l'on peut recueillir assez pure chez certains blessés de la face, mais cette occasion ne s'est pas présentée.

Le mécanisme chimique de formation de l'ammoniaque salivaire a déjà fait l'objet de certaines remarques au cours de ce travail. Nous avons vu que, *in vitro*, lorsque la salive est abandonnée à elle-même, l'ammoniaque prend naissance en grande partie à partir de l'urée, sous l'action d'une uréase sécrétée par les micro-organismes de la cavité buccale ou par la glande salivaire, mais peut provenir aussi des autres corps azotés de la salive.

In vivo un fait doit retenir notre attention, c'est le rapport constant entre l'azote uréique du sang et la somme (azote urée + azote ammoniacal) de la salive. Nous avons vu déjà, et d'autres auteurs l'ont aussi trouvé, qu'il existait un rapport variant de 80 à 90 p. 100 entre l'azote urée du

sang et l'azote combiné salivaire, ce qui a fait comparer la salive, par ces auteurs, au liquide céphalo-rachidien, avec la différence que, dans la salive, une partie de l'urée serait transformée en ammoniacque. Ce fait plaide en faveur de l'origine uréique de l'ammoniacque, car on ne trouve pas un rapport aussi constant entre l'ammoniacque salivaire et les autres corps azotés non protéiques de la salive (acides aminés, acide urique, etc.). Un autre fait qui semble prouver l'origine uréique de l'ammoniacque salivaire est le balancement constant qui existe entre les valeurs d'azote hypobromite du sang et de la salive, à l'état normal et pathologique, malgré la différence de proportion entre la quantité d'ammoniacque et la quantité d'azote uréique dans les divers cas. Si nous examinons la courbe de l'observation VI page 65, nous voyons qu'au début la courbe de l'azote ammoniacal est au-dessus de la courbe de l'azote uréique, et que, après la diurèse, la courbe de l'ammoniacque passe nettement au-dessous; le rapport est donc inversé, mais la somme $N \text{ urée} + N \text{ ammoniacque}$, qui constitue l'azote hypobromite, reste constamment parallèle et à peu près égale à celle de l'azote uréique du sang. Rappelons aussi que la pilocarpine a pour effet de diluer fortement la salive et que, dans ces conditions, l'urée augmente d'une façon considérable en valeur absolue, alors que l'ammoniacque s'abaisse au point de ne plus représenter que les 20 p. 100 de l'azote hypobromite. Tout se passe comme si la transformation de l'urée en ammoniacque au niveau de la glande était ralentie lorsque la sécrétion salivaire est accélérée.

Tous ces faits sont donc en faveur de la formation de l'ammoniacque à partir de l'urée, provenant du sang, la transformation s'effectuant vraisemblablement au niveau de la glande salivaire.

Il nous resterait maintenant à examiner par quel processus l'urée est transformée en ammoniacque. Avec les données que nous possédons, il est actuellement impossible de discuter ce problème.

X

SANG, SALIVE ET SUC PANCREATIQUE

M. Polonovski, G. Bizard et P. Boulanger⁽¹⁾ ont étudié chez le chien la teneur du suc pancréatique en ammoniacque et sont arrivés aux conclusions suivantes : « Le suc pancréatique de sécrétine renferme des quantités d'azote ammoniacal, variant approximativement en raison inverse du débit sécrétoire, mais toujours très faibles, et le plus souvent de l'ordre de grandeur du taux du sang artériel. »

Nous avons eu l'occasion de nous procurer chez une malade ayant une fistule pancréatique du suc à peu près pur; ce suc, recueilli environ un quart d'heure après son émission, a été analysé en même temps que la salive et le sang de la même malade. Voici les résultats :

	NH —	NX —	N NH ³ —	N ac.ur. —	NAA —	NRT —
Sang	200 mg.	200 mg.		10 mg.		300 mg.
Salive	175 »	90 »	80 mg.	10 »	18 mg.	280 »
Suc pancréatique.	160 »	150 »	10 »	8 »	10 »	260 »

L'azote hypobromite est à peu près égal dans le suc pancréatique et dans la salive mais il n'en est pas de même pour l'ammoniacque et l'urée, surtout si l'on tient compte du fait que la fistule n'étant peut-être pas absolument stérile et que le suc étant resté un quart d'heure au moins sans antiseptique, sa teneur en N (NH³) est certainement trop forte. Ceci laisse supposer que la sécrétion salivaire diffère de la sécrétion pancréatique en ce sens qu'il se produit, au niveau

(1) *Comptes rendus de la Société de biologie de Lille*, 13 févr. 1933, t. CXII.

de la glande salivaire, un processus de transformation de l'urée en ammoniacque, qui ne se fait pas au niveau de la glande pancréatique. D'autre part, un fait est bien en faveur de l'origine uréique de l'ammoniacque salivaire. En effet, dans le suc pancréatique, on trouve 150 mg. d'azote uréique et très peu d'N ammoniacque (10 mg); par contre, dans la salive, on ne trouve plus que 90 mg. d'azote urée; mais si l'on ajoute à ce chiffre celui de l'azote ammoniacal (80 mg.), on obtient un chiffre voisin de celui de l'azote urée du suc pancréatique.

Les autres éléments azotés sont à des taux relativement voisins dans ces deux liquides.

XI

RESUME ET CONCLUSIONS

Nos recherches ont eu pour objet de préciser nos connaissances sur les corps azotés non protéiques de la salive à l'état normal et pathologique, de déterminer l'origine physiologique de ces corps et de reconnaître, au point de vue clinique, dans quelle mesure l'analyse de la salive peut être substituée à celle du sang pour le dépistage des états de rétention d'urée et d'acide urique.

I. — *Historique et Technique.*

Après avoir analysé les travaux anciens et récents sur la question, nous avons décrit notre procédé de récolte de la salive qui présente l'avantage d'éviter les causes d'erreur provenant de l'altération si rapide de ce liquide, sous l'action des micro-organismes, et de permettre de doser les corps azotés non protéiques dans d'excellentes conditions, même lorsque l'analyse ne peut être faite que plusieurs jours après la récolte. Ce procédé très simple consiste à demander au sujet de rejeter la salive dans un verre à pied, contenant des cristaux d'acide trichloracétique (1 gramme environ), et de bien mélanger le tout au fur et à mesure de l'émission à l'aide d'un agitateur. Le liquide acidifié est ensuite filtré, il se conserve très bien.

II. — *La formule azotée de la salive à l'état normal et pathologique.*

A l'aide des nouvelles techniques de microdosage des corps azotés non protéiques, qui ont été décrites en détail (chapi-

trè IV), nous avons tout d'abord établi avec soin la formule azotée de la salive mixte de l'homme à l'état normal et pathologique. Chez l'homme sain nous avons trouvé les résultats suivants exprimés en mg. par litre :

Azote hypobromite ($N. NH^3 + N$ urée), 120 à 240;

Azote urée (xanthidrol), 60 à 120;

Azote de l'ammoniaque, 60 à 120;

Azote de l'acide urique, 6 à 14.

Les chiffres obtenus pour l'azote aminé (titrable au formol) et, d'autre part, pour l'azote indéterminé (azote obtenu par différence entre l'azote non protéique et total et la somme de l'azote des corps dosés) ont varié dans des limites beaucoup plus étendues. L'étude de la répartition des corps azotés non protéiques de la salive nous a permis de mettre en évidence un fait nouveau, à savoir que l'azote hypobromite de la salive humaine est égal à la somme de l'urée vraie (xanthidrol) et de l'azote ammoniacal. Il en est ainsi non seulement à l'état normal mais aussi à l'état pathologique. L'azote hypobromite de la salive représente donc la somme N urée + $N. NH^3$, il correspond à l'« azote combiné » des auteurs américains qu'ils ont obtenu en faisant la somme de l'azote ammoniacal préformé et de l'azote ammoniacal provenant de la transformation de l'urée en ammoniaque sous l'action de l'uréase.

III. — *Etude comparée de l'azote hypobromite, de l'urée (xanthidrol) et de l'acide urique dans la salive et dans le sang.*

L'étude de l'azote hypobromite, dans la salive et dans le sang, nous a montré que l'azote hypobromite de la salive est voisin de celui du sang, non seulement chez le sujet normal, mais chez les malades en état de rétention azotée, de telle sorte que l'étude de la salive peut donner des renseignements précieux pour le dépistage et pour l'étude de l'évolution

des azotémies. A vrai dire, le rapport de l'azote hypobromite de la salive à l'azote hypobromite du sérum sanguin n'est pas absolument fixe, il peut s'abaisser à 75 p. 100 lorsque la salivation est abondante et devenir égal à 100 p. 100 lorsque la salive émise est plus concentrée. Les oscillations sont cependant assez faibles pour permettre de tirer des conclusions de l'étude isolée de la salive. Dans quelques cas rares, l'azote hypobromite salivaire dépasse l'azote hypobromite du sang, il en est ainsi lorsque la salive est hyperconcentrée et dans ces cas nous avons même vu que son chiffre d'urée (xanthidrol) pouvait dépasser le chiffre de l'urée sanguine. On trouvera (p. 66) l'observation d'une malade intoxiquée par du cyanure de mercure, dont la salive a présenté un taux d'urée supérieur à celui du sang à partir du moment où s'est établie la diurèse.

Il existe, à l'état normal et pathologique, un rapport assez fixe entre l'acide urique de la salive et celui du sang, de telle sorte que l'on peut dépister les états d'uricémie par l'étude de la salive. Le rapport $\frac{\text{acide urique salive}}{\text{acide urique sérum}}$ est voisin de 2/3, soit 66 p. 100.

IV. — *Modifications expérimentales de la formule azotée de la salive humaine.*

Des recherches expérimentales ont été faites chez l'homme en vue de modifier la formule azotée de la salive. La pilocarpine provoque, comme on sait, une sécrétion salivaire intense, qui peut durer plusieurs heures. Nous avons observé dans ces conditions que l'urée (xanthidrol) de la salive augmente nettement, alors que l'ammoniaque diminue; l'azote hypobromite diminue aussi, mais relativement moins que l'ammoniaque. Ce fait laisse supposer que l'ammoniaque salivaire se forme à partir de l'urée au niveau de la glande, formation qui serait ralentie lorsque la sécrétion salivaire est accélérée. L'injection d'insuline à la dose de 20 unités cliniques ne modifie pas la formule azotée de la salive. Nous

avons constaté sur nous-même que l'ingestion d'urée (20 grammes) augmente pendant plusieurs heures l'azote hypobromite de la salive. Le séjour pendant plusieurs heures à la température du laboratoire, ou mieux le séjour à l'étuve à 37°, de la salive humaine recueillie, sans addition d'antiseptique, modifie beaucoup la formule azotée. L'urée diminue, se transformant rapidement en ammoniacque; il en est de même, dans une proportion moindre, pour l'acide urique; les acides aminés tendent à augmenter, ainsi que l'azote non protéique total, ce qui laisse supposer une digestion protéolytique des albumines de la salive sous l'action probable des micro-organismes. Ces recherches démontrent la nécessité absolue d'acidifier la salive par de l'acide trichloracétique au moment même de son émission, pour obtenir des résultats corrects. Par contre, la formule azotée varie peu ou pas au cours des prélèvements successifs de la salive prise sur le même sujet pendant plusieurs heures.

V. — *La salive du chien.*

La formule azotée de la salive de cet animal est différente de celle de l'homme. On ne trouve pas, en effet, d'ammoniacque dans la salive sous-maxillaire du chien, recueillie par cathétérisme, après excitation de la corde du tympan, et on n'en trouve que des traces (quelques mg.) dans la salive buccale recueillie après injection de pilocarpine.

VI. — *Lieu de formation et origine de l'ammoniacque salivaire.*

Cette question, importante au point de vue physiologique, est loin d'être résolue. On se trouve en présence de diverses théories dont nous avons fait l'exposé. Nos observations et nos recherches nous ont conduit à admettre que l'ammoniacque de la salive humaine se forme en presque totalité dans les glandes et qu'elle a pour origine principale la transformation de l'urée par un mécanisme encore inconnu. Nous

avons remarqué, en effet, une sorte de balancement entre la teneur en urée et en ammoniacque de la salive, à l'état normal et pathologique, qui laisse supposer l'existence d'une interrelation entre ces deux corps. On ne peut admettre toutefois que les glandes salivaires jouent un rôle dans le maintien de l'équilibre acide-base par sécrétion d'ammoniacque.

En terminant, nous insisterons sur l'intérêt pratique au point de vue clinique du dosage de l'azote hypobromite dans la salive qui permet de savoir si le sujet est en état de rétention azotée et de suivre les variations de son azotémie. L'acide urique salivaire peut être facilement dosé, par la méthode colorimétrique de Morris et Macleod, sur un demi-centimètre cube de salive. Il suffira de multiplier le chiffre obtenu par 1,5 pour avoir approximativement le taux de l'acide urique du sang.

VU, POUR LE DOYEN :

L'Assesseur :

J. GUYOT.

VU, BON A L'IMPRIMER :

Le Président,

H. DELAUNAY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 12 juillet 1933.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- *ANDRESEN. — *Nongrebzbl imm. Med.*, Bd 13, p. 505-1920.
- *BAXTER. — *Am. J. Physiol.*, 97, 450, june 1931.
- Composition de la salive pendant les diverses phases de la sécrétion. *Deutsch Arch. Klin. Med.*, 135, t. 38, 1921.
- *BECHER. — *Zentralblatt für Med.*, J. 42, N. 17, p. 345-356, 1921.
- BERGMAN (A.) et BARG. — Relación de la urée en sangre y saliva. *La Semana médica de Buenos-Aires*, Enero 1928, n° 3, p. 167-169.
- BINET (L.) et MAREK (J.). — Pouvoir de concentration des glandes salivaires pour l'urée sanguine. *C. R. S. Biol.*, 1931, p. 1453, t. 107.
- *CALVIN et ISAACS. — *Am J. Dis. Children*, 1925.
- CENTENO (A.). — La ureometria salivar, *Prensa medica argentina*, 30 mai 1931, n° 36, p. 1751-1754 (18^e année).
- *CORKILL (A.). — *The medical Journal of Australia*, 1925, p. 236.
- CHAUFFARD (A.), BRODIN (P.) et GRIGAUD (A.). — Diffusibilité dialytique comparée de l'urée, du chlorure de Na, de l'acide urique et du glucose *Ann. de méd.*, 1922, 12, p. 257-263.
- DESGREZ (A.), MOOG (R.) et Mme GABRIEL. — Sur les variations des quantités de substances azotées, en particulier de l'urée, contenues dans la salive. *C. R. Acad. des Sciences*, 23 nov. 1925, t. 181, n° 21, p. 755.
- *DERS. — *Deutsch Arch. Klin. Med.*, 134, 1921.
- DUMITRESCO et MANTE. — Thèse de médecine, Bucarest, 1915.
- FRANK (R.). — Ammonia content of saliva and tartar formation on teeth. *Deutsche Monatsch. F. Zahnl.*, 47, juillet 1929, p. 657-673.

- FELDER. — Thèse Zurich, 1915.
- *FRALKENHEIM (C.). — *Zeitsch. f. Kinder Heilk*, 1926, p. 530 (cité par CENTENO).
- GALAN et HOUSAY. — Difusión de la urée en diferentes líquidos del organismo. *Rev. de la sociedad argentina de Biol.*, 1927, t. 3, p. 399.
- GERARD (M.-E.). — Examen chimique de la salive dans un cas de sialorrhée chez un épileptique. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6^e série, t. 7, 1898, p. 12-15.
- GERLY (P.). — Urea in saliva in renal insufficiency. *Osp. Maggore*, 18, 509-520, déc. 1930.
- GOSMANN (W.). — Über ergelmissе der speichelharnstoffbelastung Die Nierenfunktion bei harnstoffbelastung. *Deutsche Arch. für Klinische Medizin*, 1928, t. 162, p. 108-117.
- *HEYWARD. — *Chem. News*, 1881, XIV, 208 (Cité par HENCH et ALDRICH.)
- HENCH (P.) et ALDRICH. — The concentration of urea in saliva. *The Journal of the Amer. med. Assoc.*, 1922, t. 79, p. 1409-1412.
- HENCH et ALDRICH. — Un index salivaire pour la fonction rénale. *The Journal of the A. M. A.*, 1923, t. 81, p. 1997-2003.
- JEANNERET (M.). — Harnsäure bestimmungen im normalen und pathologischen Speichel mit hilfe einer kolorimetrischen methode. Thèse Doctorat, Zurich, 1916.
- LANDSBERG. — Recherche de l'urée dans la salive. *C. R. Soc. biol.*, 1923, t. 89, p. 1343.
- LARREGLA (S.). — Valor de la ureometria salivar. *Siglo Medico*, 1930, t. 86, p. 189-190.
- LAURENT (E.) et LAURENT (G.). — De l'urée salivaire et de ses rapports avec l'urée sanguine. *Bruxelles médical*, 1932, 9 oct., n° 50, p. 1396-1403.
- LOUSTALAN. — La urée y el nitrogéno no proteico en la sangre y en la saliva. *Revista odontologica*, 1925, p. 689.
- *LOWENSTEIN et GIES. — *Proc. Soc. Exp. biol. and Medica*, 1918, 19, t. 16, 53.
- MAUPETIT. — Sur la teneur de la salive humaine en ammoniacque et en urée. *C. R. Soc. biol.*, 1932, t. 109, p. 874.

- MESSINA (R.). — Rapporto fra tasso uréico salivare ed azotemia nello studio dell' insufficienza renale. *Revista di Clinica medica*, 1927, t. 28, p. 267-279.
- MORRIS et JERSEY. — Analyse de leur travail dans *Journ. of biol. Chem.*, 1923, t. 45, Proc. XVIII.
- MORRIS (L.) et WAY (Ch.). — Further observations on chemical constituents of saliva. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, t. 59, Proc. XXVI.
- PACETTO (G.). — La concentrazione uréica della saliva quale indice della funzione renale nello studio del ricambio azotato. *Riforma Médica*, 1925, n° 28, p. 649-652.
- PERRACHIA et TRINCHEA. — Il tasso uréico salivare nello studio della funzione renale. *Arch. de Urol.*, enero 1927, p. 258.
- PICARD. — Sur la présence de l'urée dans le sang et de sa diffusion dans l'organisme à l'état physiologique et à l'état pathologique. Thèse de Strasbourg, 1856.
- POVOA (H.) et CARNEIRO (S.). — Azotosialia e indice uréico salivar. *Brasil Médico*, 1927, 2 juill., n° 27, p. 674-677.
- RABUTEAU. — Note sur les propriétés physiologiques et l'élimination de l'urée introduite dans l'organisme; de la présence normale de l'urée dans la salive. *Gaz. méd. de Paris*, 1873, p. 286-287.
- RIETTI. — Difusion de la urea en la saliva. Tercer congreso Nacional de Medicina Argentina, 1926, t. 6, p. 822.
- SCHÖNDORF (B.). — Die Harnstoffverteilung im tierischen organismus and das vorkommen des harnstoffs im normalen Säugetiermuskul. *Arch. für Physiol.*, 1899, t. 74, p. 307-348.
- STEALY. — The chemical value of the salivary urea index. *The Journal of Laboratory and clinical Med.*, 1928, p. 162.
- SCHMITZ. — *The Journ. of laboratory and chemical Med.*, 1923, p. 78.
- UPDEGRAFF et LEWIS (H.). — A quantitative study of some organic constituents of the saliva. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, t. 61, p. 633-648.

- TRETTENO. — Salivary urea in puerperal state. *Riv. Italia Ginecol.*, sept. 1929, t. 10, p. 163-164.
- *VANBUSKIRK et KIM. — *The China med. Journ.*, 1927, p. 634 (cité par CENTENO).
- VIOTTI. — Sulla possibilita di stabilire la concentrazione in urea del sangue colla misma della concentrazione in urea della saliva. *Pathologica*, 15 gennaio, 1924, n° 364, p. 47-51.
- VLADESCO (R.). — Sur la présence de l'urée dans la salive et ses rapports avec l'urée sanguine. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 99, p. 434-436.
- VLADESCO (B.) et POPESCO (M.). — Teneur de la salive de l'homme en urée et sels d'ammonium sous l'influence de la pilocarpine. Rôle des glandes salivaires dans le maintien de la réserve alcaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. 101, p. 306-307.
- VLADESCO (R.) et POPESCO (M.). — Nouvelles recherches sur l'urée salivaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, p. 862-864.
- WRIGHT (S.). — The physiology and pathology of the saliva. *Lancet*, 1844, p. 122-126.
- *WEIMBERGER et PEOLEA. — Comparative estimates of urea in saliva and blood of children, *Ann. de Pédiat.*, avril 1929, t. 11, p. 323-328.

Acide urique.

- BOUCHERON. — De l'acide urique dans la salive et dans le mucus nasal, pharyngé, bronchique, utéro-vaginal. *C. R. Acad. Sc.*, 1885, t. 100, p. 1308-1311.
- HERZFELD et STOCKER. — *Zentrablatt für innere Medizin*, 1913, t. 30, p. 763-757.
- *JEANNERET (M.). — Harnsäurebestimmung im normalen und pathologischen Speichel mit hilfe einer kolorimetrischen methode. Thèse Zurich, 1915.
- MORRIS (L.) et WAY (Ch.). — Further observations on chemical constituents of saliva. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, t. 59, Proc. XXVI.

- MORRIS et JERSEY. — *Journ. of biol. Chem.*, 1923, t. 45, p. 18.
- VON NOORDEN (C.) et FISCHER. — Ueber eine Harnsäurereaktion im Speichel. *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1916, t. 2, p. 1076.
- UPDEGRAFF (H.) et LEWIS. — A quantitative study of some organic constituents of the saliva. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, t. 61, p. 633-648.

Pour toutes les références précédées d'un astérisque (*), les mémoires originaux n'ont pu être consultés.

